

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

Harran University School of Medicine



e-ISSN 1309-4025
ISSN 1304-9623

Cilt 19 Sayı 2 2022
Vol. Issue

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

EDİTÖR

Editor-in-Chief

Prof. Dr. Mustafa DENİZ

EDİTÖRLER

Editors

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ

Prof. Dr. Mehmet Ali EREN

Doç. Dr. Zülkif TANRIVERDİ

Doç. Dr. Eyyüp Sabri PELİT

Doç. Dr. Mahmut Alp KARAHAN

Dr. Öğr. Üyesi Evren BÜYÜKFIRAT

Dr. Öğr. Üyesi Halil KAZANASMAZ

Dr. Öğr. Üyesi Serdar BABACAN

Citation Abbreviation: J Harran Univ Med Fac

Yılda üç kez yayınlanır / Published three times a year



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi – HARRAN UNIV TIP FAK DERG
Journal of Harran University Medical Faculty – J HARRAN UNIV MED FAC

SAHİBİ / OWNER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi adına
DEKAN / DEAN
Prof.Dr. Halil ÇİFTÇİ

ISSN 1304-9623
e- ISSN 1309-4025

<http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd>

BAŞ EDITÖR / Editor-in-Chief

Prof.Dr. Mustafa DENİZ

EDİTÖRLER / Editors

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ
Prof. Dr. Mehmet Ali EREN
Doç. Dr. Mahmut Alp KARAHAN
Doç.Dr. Zülkif TANRIVERDİ
Doç.Dr. Eyyüp Sabri PELİT
Dr. Öğr. Üyesi Evren BÜYÜKFIRAT
Dr. Öğr. Üyesi Halil KAZANASMAZ
Dr. Öğr. Üyesi Serdar BABACAN

YAYIN KURULU

Prof.Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT – İstanbul
Prof.Dr. Akın İŞCAN – İstanbul
Prof.Dr. Ali AKYUZ – İstanbul
Prof.Dr. Ali Kudret ADILOĞLU - Zonguldak
Prof.Dr. Ali UZUNKOY - Şanlıurfa
Prof.Dr. Cemil SERT - Şanlıurfa
Prof.Dr. Ercan YENİ - Ankara
Prof.Dr. Fadile YILDIZ ZEYREK - Şanlıurfa
Prof.Dr. Funda DOĞRUMAN AL - Ankara
Prof.Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ - Zonguldak
Prof.Dr. Hafize ÖKSÜZ - Kahramanmaraş
Prof.Dr. Hakan PARLAKPINAR – Malatya
Prof.Dr. Haktan KARAMAN – Diyarbakır
Prof.Dr. Halil ÇİFTÇİ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Halit ÖĞÜZ - İstanbul
Prof.Dr. Handan BİRBİÇER- Mersin
Prof.Dr. İbrahim KORUK - Şanlıurfa
Prof.Dr. M. Akif ALTAY - Şanlıurfa
Prof.Dr. M. Emin GÜLDÜR - Şanlıurfa
Prof.Dr. Mehmet BAYRAKTAR - Şanlıurfa
Prof.Dr. Necati YENİCE - Şanlıurfa
Prof.Dr. Oktay BELHAN - Elazığ
Prof.Dr. Osman AYNACI - Trabzon
Prof.Dr. Özcan EREL – Ankara
Prof.Dr. Recep DEMİRBAĞ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Süleyman GANIDAĞLI - Gaziantep
Prof.Dr. Tevfik SABUNCU - Şanlıurfa

Prof.Dr. Zehra YILMAZ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Zeynep BAYSAL YILDIRIM – Diyarbakır
Prof.Dr. Halit AKBAŞ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Abdurrahim DUSAK - Şanlıurfa
Prof.Dr. Ahmet ÇELİK - Mersin
Prof.Dr. Mehmet Emin BOLEKEN – Şanlıurfa
Prof.Dr. Neşe Gül HİLALİ - Şanlıurfa
Doç.Dr. Elif ÖĞÜZ - İstanbul
Doç.Dr. Hamza KARABAĞ - Şanlıurfa
Doç.Dr. Meryem AKPOLAT FERAT-Zonguldak
Doç.Dr. Mustafa SEVER - Ankara
Doç.Dr. Nuray ALTAY - Şanlıurfa
Doç.Dr. Zehra Safi ÖZ - Zonguldak
Doç.Dr. İsmail KOYUNCU – Şanlıurfa
Doç.Dr. Mehmet ASOĞLU - Şanlıurfa
Doç.Dr. Mustafa AKSOY - Şanlıurfa
Doç.Dr. Özlem ETHEMOĞLU - Şanlıurfa
Doç.Dr. Ataman GÖNEL – Gaziantep
Doç.Dr. Zafer Hasan Ali SAK - Şanlıurfa
Doç.Dr. Dursun ÇADIRCI - Şanlıurfa
Doç.Dr. Ayhan SAĞLIK - Şanlıurfa
Dr.Öğr.Üyesi Ayşe İmge USLU – Gaziantep
Dr.Öğr.Üyesi Serap SATIŞ - Şanlıurfa

DERGİ YAZIŞMA ADRESİ / CONTACT

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Mardin Yolu 22 Km. Osmanbey Kampüsü Haliliye/ ŞANLIURFA

Tel: 0.414.318 30 31, Fax:0.414.318 31 92

e-mail: tipdergisi@harran.edu.tr

Harran Tıp Dergisi yılda üç sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) "çift hakemli" dergidir.

Harran Medical Journal is a quarterly (April, August, December) peer-reviewed journal

"Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin içeriği güncel olarak aşağıdaki kuruluşlar tarafından taranmaktadır;

The Content of the Journal of Harran University Medical Faculty" is currently indexed by;

ULAKBİM TR Dizin, Türkiye Atıf Dizini

Yazarlara Açıklama

Dergi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergimize yazı hazırlarken lütfen aşağıdaki açıklamaları okuyunuz. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi tıp bilimine ve akademik çalışmalara katkısı olan, klinik ve deneysel çalışmaları, editöryal yazıları, klinik olgu bildirimlerini, teknik ve eğitici derlemelerini, tıp konusundaki son gelişmeler ile orijinal görüntüleri, görüntülü hastalık tanımlama sorularını ve editöre mektupları yayınlar.

Yayına kabul edilme, editöryal komite ile en az iki hakem kararı ile alınır. Yayına kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye aittir. Bu hak özel düzenlenmiş yayın hakkı devir formu ile bütün yazarların imzası ile tespit edilir. Dergi yılda 3 kez yayınlanır. Derginin yayın dili Türkçe ve/veya İngilizcedir. Gönderilerin yazılar daha önce herhangi bir dergide yayınlanmamış ve orijinal olmalıdır (Bilimsel kongrelerde sunulan sözlü bildiri ve posterler bildirme kaydı ile hariçtir). Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal vb.) yazarlara aittir. Yayına kabul edilmeyen yazılar ve her türlü ekler (fotoğraf, tablo, şekil ve disket vb.) iade edilmeyecektir. Yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmamış olan yazıların incelenmeye alınıp alınmaması yayın Kurulu'nun insiyatifindedir.

YAZIM KURALLARI

Yayına gönderilen yazılar Microsoft Word programında yazılmalıdır. Yazı, şekil ve grafiklerin tamamı elektronik ortamda gönderilmelidir. Kapak sayfası hariç yazının hiçbir yerinde çalışmanın yapıldığı kurum ve yazarların ismi geçmemelidir.

Tüm yazılar

1. Kapak Sayfası,
2. Türkçe Özet,
3. İngilizce Özet,
4. Makale Kısmı,
5. Açıklamalar,
6. Kaynaklar,
7. Tablolar,
8. Şekiller ve resimler,
9. Alt yazılar şeklinde dizilmelidir.

Yazarların Open Researcher and Contributor ID ([ORCID ID](#)) bilgilerini makale gönderilme aşamasında sisteme yüklenmesi gerekmektedir.

Araştırma inceleme yazılarının makale kısmı (özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç) toplam 4000 kelimeyi, özet kısmı 400 kelimeyi, referanslar 40'ı, tablo ve şekil sayısı 10'u geçmemelidir. Limitler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Olgu bildirimleri şu bölümlerden oluşmalıdır: Başlık, İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, giriş, olgunun/olguların sunumu, tartışma ve kaynaklar. Olgu sunumları toplam 8 sayfayı geçmemelidir. Teknik ve tıp alanındaki gelişmelere ait yazılar ve orijinal konulara ait görüntü sunumları 2 sayfayı geçmemelidir.

Tip	Kelime limiti	Özet kelime limiti	Tablo ve şekil sayısı limiti	Referans limiti
Orijinal makale	4000*	400	10	40
Vaka sunumu	2000*	200	2	10
Editöre mektup	500		2	5
Görüntü sunumları	300		2	3
Derleme**	-	-	-	-

*Özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç

**Herhangi bir limit uygulanmamaktadır

YAZILARIN HAZIRLANMASI

Metinde sade ve anlaşılır bir yazım dili kullanılmalı, bilimsel yazım tarzı benimsenmeli ve gereksiz tekrarlardan kaçınılmalıdır. Yazı; iki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmalıdır. Sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmalıdır.

Yazılar sisteme 2 dosya halinde yüklenmelidir.

1 – KAPAK SAYFASI

Yazının başlığı araştırma yazılarında 100 karakteri (harf), olgu sunumlarında 80 karakteri geçmemelidir. Başlık hem İngilizce hem de Türkçe olarak yazılmalıdır. Yazıda çalışmaya katkısı olan yazarların ad ve soyadları açık olarak yazılmalı, yazar sayısı, multidisipliner çalışmalar dışında, araştırma ve inceleme yazılarında ve derlemelerde 8'i olgu sunumlarında 6'yı editöre mektuplarda, görüntü sunumlarında 2'yi geçmemelidir. Yazıların altına çalışmanın yapıldığı kurumun açık adresi yazılmalıdır.

Çalışma daha önce herhangi bir kongrede sunulmuş ise kongre adı, zamanı (gün-ay-yıl ve kongre yeri olarak) belirtilmelidir.

Başlık sayfasının en altına iletişim kurulacak yazarın adı, soyadı, açık adresi, posta kodu, telefon ve faks numaraları ile e-posta adresi yazılmalıdır.

2- TAM METİN

Değerlendirme sürecinde hakemler tarafından incelenecek olan tam metinler tek bir dosya olarak sisteme yüklenmelidir. Tam metin dosyası aşağıda belirtilen kısımlardan oluşturulmalı ve bu sıraya göre düzenlenmelidir. Tablo ve şekiller tam metin dosyasına kaynaklardan sonra aşağıda belirtilen şekilde eklenmeli, ayrı bir dosya olarak yüklenmemelidir.

a) Özetler

Yazının Başlığı; kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır. Türkçe (Öz.) ve İngilizce (Abstract) özetlerin başında Türkçe ve İngilizce başlık bulunmalıdır. Araştırma inceleme yazılarında 400, olgu sunumlarında 200 kelimeyi geçmemelidir.

Özetler, Türkçe araştırma yazılarında Amaç, Materyal ve metod, Bulgular, Sonuç; İngilizce araştırma yazılarında Background, Materials and Methods, Results, Conclusions bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu sunumları yazılarında bu bölümlere gerek yoktur.

Anahtar Kelimeler; Türkçe Öz ve İngilizce Abstract bölümünün sonunda, Anahtar Kelimeler ve Keywords başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olarak yazılmış en az üç en fazla beş anahtar kelime olmalıdır. Anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Tüm Ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min/, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; iv, im, po ve sc şeklinde yazılabilir.

Özetlerde kısaltma kullanılmamalıdır.

b) Makale

Yazı; Giriş, Materyal ve metod, Bulgular ve Tartışma bölümlerinden oluşur.

Giriş: Konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak bilgilere yer verilir.

Materyal ve metod: Çalışmanın gerçekleştirildiği yer, zaman ve çalışmanın planlanması ile kullanılan elemanlar ve yöntemler bildirilmelidir. Verilerin derlenmesi, hasta ve bireylerin özellikleri, deneysel çalışmanın özellikleri ve istatistiksel metodlar detaylı olarak açıklanmalıdır.

Bulgular: Elde edilen veriler istatistiksel sonuçları ile beraber verilmelidir.

Tartışma: Çalışmanın sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

Tüm yazımlar Türkçe yazım kurallarına uymalı, noktalama işaretlerine uygun olmalıdır. Kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalı, eğer kısaltma kullanılacaksa ilk geçtiği yerde () içerisinde açıklanmalıdır. Kaynaklar, şekil tablo ve resimler yazı içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır.

c) Kaynaklar

Kaynaklar iki satır aralıklı olarak yazılmalıdır. Kaynak numaraları cümle sonuna nokta konmadan () içinde verilmeli, nokta daha sonra konulmalıdır. Birden fazla kaynak numarası veriliyorsa arasına “,”; ikiden daha fazla ardışık kaynak numarası veriliyor ise rakamları arasına “-” konmalıdır [ör. (1,2), (1-3) gibi]. Kaynak olarak dergi kullanılıyorsa: yıl, cilt, sayı, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynak olarak kitap kullanılıyorsa: sadece yıl, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynaklarda yazarların soyadları ile adlarının baş harfleri yazılmalıdır. Kaynaklarda yazar sayısı 6 dan fazla ise ilk 6 yazarın ismi yazılır ve sonrasındaki yazarların isimleri yerine İngilizce kaynaklarda “et al.” , Türkçe kaynaklarda “ve ark.” yazılır. Dergi isimleri Index Medicus’a göre kısaltılmalıdır. Kaynak yazılma şekli aşağıdaki örnekler gibi olmalıdır. Kişisel görüşler ve yayınlanmamış yazılar kaynak olarak gösterilmemelidir. Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki yazılar

Koyuncu I, Gonel A, Kocyigit A, Temiz E, Durgun M, Supuran CT. Selective inhibition of carbonic anhydrase-IX by sulphonamide derivatives induces pH and reactive oxygen species-mediated apoptosis in cervical cancer HeLa cells. J Enzyme Inhib Med Chem. 2018; 33(1):1137-49.

Türkiye’de yayımlanan ulusal dergilerin adları (indekslenenler hariç) tam olarak yazılmalıdır.

Öztürk İA, Ertürk C, Bilge A, Altay MA, Altay N, Işkan UE. Tibia Kırıklarında Cerrahi Tedavi Yöntemlerinin Kompartman Basıncına Etkisi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2017;14(3):160-70.

Ek sayı (Supplement);

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. Eur J Anaesthesiol 2002;19(Suppl 25):3-10.

Henüz yayınlanmamış online makale;

Das RR, Singh M, Naik SS. Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jul 19;7:CD011597. doi: 10.1002/14651858.CD011597.pub2. [Epub ahead of print] Review.

Kitaplar;

1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986:189-243.
2) Beard SD, Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London: WB Saunders, 1998:319-29.

Kitaptan Bölüm;

1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahp aş Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999:1635-1650.
2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblick E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999:21-50.

İnternet makalesi

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web sitesi;

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Tez;

Gezer R: Rugae Palatina’ların Morfolojik Özellikleri ve Bireysel Farklılıklar. Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016.

d) Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir

e) Tablolar

Tablolar ayrı sayfaya iki satır aralıklı yazılmalı, her tablonun üzerinde numara ve açıklayıcı ismi olmalıdır. Tabloda kısaltmalar varsa tablonun altında alfabetik sıraya göre açılımları yazılmalıdır. Örnekler: PS: pulmoner stenoz, VSD: ventriküler septal defekt. Tablolar yazı içindeki bilgilerin tekrarı olmamalıdır. Tablo içerisindeki çizgiler enlemesine ve boylamasına olmamalı, yalnız üst ve altında düz çizgiler olmalıdır. Tablo numaralandırması (Tablo 1., Tablo 2., ...) şeklinde ardışık numara verilmiş olmalı ve Roma rakamları kullanılmamalıdır.

f) Şekil ve Resimler

Her türlü çizim, grafik, resim, mikrograf ve radiograf "şekil" olarak adlandırılır. Şekil ve resimler mutlaka isimlendirilmeli ve numaralandırılmalıdır. Numaralandırması (Şekil 1., Şekil 2., ...) şeklinde ardışık numara verilmiş olmalı ve Roma rakamları kullanılmamalıdır. Resimler minimum 300 dots per inch (dpi) çözünürlüğünde ve net olmalıdır. Resimler makale içine ayrı bir sayfada yüklenmelidir. Şekil ve resim altlarında kısaltmalar kullanılmış ise kısaltmaların açılımı alfabetik sıraya göre alt yazının altında belirtilmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve tekniği açıklanmalıdır.

Yayın kurulu, yazının özünü değiştirmeden gerekli gördüğü değişiklikleri yapabilir.

YAYIN ETİĞİNE UYUM

Yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun olarak hazırlanması bir zorunluluktur. Yazarlar, insan ile ilgili tüm klinik araştırmalarda etik ilkeleri kabul ettiklerini, araştırmayı bu ilkelere uygun olarak yaptıklarını belirtmelidirler. Bunlar ilgili olarak Gereç ve Yöntem bölümünde: klinik araştırmanın yapıldığı kurumdaki etik kuruldan prospektif ve retrospektif her çalışma için onay aldıklarını ve çalışmaya katılmış kişilerden veya bu kişilerin vasilerinden bilgilendirilmiş onam aldıklarını; hayvanlar ile ilgili deneysel çalışmalarda ise hayvan haklarını koruduklarını, ilgili deney hayvanları etik kurulundan onay aldıklarını belirtmek zorundadırlar. İnsan veya deney hayvanı üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçları ile ilgili olarak, dergiye yapılan başvuru esnasında, etik kurul onay belgesinin sunulması zorunludur. Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

Etik kurul izni gerektiren çalışmalarda Etik Kurul Onay Belgesinin makale gönderim sürecinde sisteme yüklenmeli ve izinle ilgili bilgiler (kurul adı, tarih ve sayı no) materyal ve metod bölümünde ve ayrıca makalenin tartışma kısmından sonra açıklamalar bölümünde belirtilmelidir. Etik Kurul izni gerektiren araştırmalar aşağıdaki gibidir.

- Anket, mülakat, odak grup çalışması, gözlem, deney, görüşme teknikleri kullanılarak katılımcılardan veri toplanmasını gerektiren nitel ya da nicel yaklaşımlarla yürütülen her türlü araştırmalar
- İnsan ve hayvanların (materyal/veriler dahil) deneysel ya da diğer bilimsel amaçlarla kullanılması,
- İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar,
- Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar,
- Kişisel verilerin korunması kanunu gereğince retrospektif çalışmalar, (Arşiv taraması yapılan çalışmalarda istenildiğinde çalışmanın yapıldığı kurumdan alınan izin belgesi de ayrıca sisteme yüklenmelidir.)

Olgu Sunumu - Serisinde hastanın açık kimliği paylaşılmamalı ve hastadan yayına izin verildiğine dair "Aydınlatılmış onam formu" nun alındığının belirtilmesi gerekmektedir

HAKEM RAPORU SONRASINDA DEĞERLENDİRME

Yazarlar hakem raporunda belirtilen düzeltme istenen konuları maddeler halinde bir cevap olarak kendilerine ayrılan cevap bölümüne yazmalıdırlar. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak) online olarak tekrar göndermelidirler.

SON KONTROL

1. Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu gereğince doldurulup imzalanmış,
2. Özet makalede 400, olgu sunumunda 200 kelimeyi aşmamış,
3. Başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış,
4. Kaynaklar kurallara uygun olarak yazılmış,
5. Tablo, resim ve şekillerde bütün kısaltmalar açıklanmış olmalıdır.
6. İki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmış, sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmış olmalı.

Yazım Kurallarına uymayan ve iThenticate programıyla yapılan incelemede benzerlik oranı %25 üzerinde olan makaleler değerlendirmeye alınmadan red edilecektir.

Instructions to Authors

The journal is a scientific publication of Harran University Faculty of Medicine. Please entirely read the instructions discussed below before submitting your manuscript to the journal. The Journal of Harran University Medical Faculty publishes original articles on clinical or experimental work, case histories reporting unusual syndromes or diseases, technical and educative reviews, recent advancement of knowledge of the medical sciences with original images, questionnaires of defining disease, and letters to the editor.

Final recommendation for publication is made by the editorial board and at least two independent reviewers. The copyrights of articles accepted for publication is belonged to journal. This is determined by the assignment of copyright statement, signed by all authors. The journal is published three times in a year. The language of the journal is Turkish and/or English. Manuscripts submitted to the journal should not be published before or not under consideration elsewhere (in the case of previous oral or poster presentation of the paper at scientific meetings author should inform the journal). The full responsibility of the articles (ethic, scientific, legal, etc.) published in the journal belong to the authors. If the article is rejected, the manuscript and any related supplements (photographs, tables, figures, diskette etc.) will not be returned. If the paper is not prepared in conformity with the writing instructions, decision for its evaluation will be made by the members of the editorial board.

WRITING INSTRUCTIONS

Submitted manuscripts should be prepared using Microsoft Word program. All manuscripts, figures and pictures must be submitted electronically. Authors should ensure that (apart from the title page) the manuscript should contain no clues about the identity of authors and institution where the study was performed.

All papers should be arranged on the basis of following sequence:

1. Title page,
2. Turkish abstract,
3. English abstract,
4. Text of the article,
5. References,
6. Table(s),
7. Figure(s) and illustration's)
8. Figure legend(s)

In the original articles number of words should not exceed 4000 (except abstract, references, tables, figures and legends) for the text of article and 400 for the abstract. Upper limit for reference number is 40, and this limit is 10 for tables and figures. Limits are summarized in the table below. Case reports should be composed of Turkish title, English title, Turkish and English abstracts, introduction, case report, discussion and references. The number of typewritten pages should not exceed 8 in case reports. Advancements in technical and medical topics and questionnaires of original issues should not exceed 2 typewritten pages

* except abstract, table, figure and legends

** no limitation

PREPARATION OF MANUSCRIPT

Title Page

Title of the a r t i c l e should not exceed 100 character s in ori g i n a l articles and 80

Type	Word limit	Abstract Word limit	Tables and figures limit	Reference limit
Original article	4000*	400	10	40
Case report	2000*	200	2	10
Letter to editor	500		2	5
Image presentations	300		2	3
Review**	-	-	-	-

characters in case reports. Title should be written both in English and Turkish. The first and last names for all contributors designated as author should be written clearly. Apart from multidisciplinary studies, number of authors should not be more than 8 in original articles, 6 in case reports, 2 in letters to editor. Subsequently, address of the institution where the study was performed should be written clearly. If the study was previously presented in any scientific meeting, name and date (as day-month-year) of the organization should be written. The name and mailing address of the corresponding author, accompanied by telephone and fax numbers, and e-mail should be written at the bottom of title page.

Abstracts

Abstracts should be given in separate sheets. English title should be used for English abstracts. No title is required for Turkish abstracts. The abstracts should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports. The abstracts should be composed of "Amaç, Gereç-yöntem, Bulgular, Sonuç" in Turkish original articles, and of "Background, Methods, Results, Conclusion" in English original articles. There is no requirement to these sections in case reports. Turkish and English key words should be listed at the bottom of the abstract page in original articles and should not be more than 5 words. In selecting key words, authors should strictly refer to the Medical Subject Headings (MeSH) list of the Index Medicus. Turkish key words should be selected from Turkish Science Term ("<http://www.bilimterimleri.com/>) The abbreviations should not be used in the abstract.

Text

Text is composed of Introduction, Materials and methods, Results and Discussion.

Introduction: The matter and purpose of the study is clearly defined.

Materials and methods: This should include the date and design of the study, the setting, type of participants or materials involved, a clear description of all interventions and comparisons, and the statistical analysis. Instructions to Authors Type Word limit Abstract word limit Tables and figures limit Reference limit Original article 4000* 400 10 40 Case report 2000* 200 2 10 Letter to editor 500 2 5 Image presentations 300 2 3 Review** - - - - V

Results: Collected data and results of statistical analysis should be outlined in this section.

Discussion: The discussion section should include interpretation of study findings and results should be considered in the context of results in other trials reported in the literature.

All written content should be prepared in conformity with grammar and punctuation rules. Avoid abbreviations whenever possible; in case of necessary, it should be given in parentheses when they are first used. References, figures, tables and illustrations should be consecutively numbered in the order in which they have been cited in the text. All measurement units in the text should be used in accordance with international standards for units of measurement.

References

References should be given in a separate sheet with double spaced. References should be consecutively numbered in the order in which they are first mentioned in the text using Arabic numerals (in parentheses). Reference number should be placed at the end of sentence before the period. If there are multiple references number use "," between them and "-" should be inserted between digits when three or more consecutive references are used [e.g. (1,2), (1-3)]. Journal references should include the following information: year, volume, first and last pages of article. Book references should include only year and first and last pages of the article. Authors in the references should be cited with last names and first initials. Journal's title should be abbreviated in conformity with the Index Medicus system. References should be cited as per the examples below.

Journal references:

- 1) Kocakuşak A, Yücel A.F, Arıkan S. Karına nazif delici-kesici alet yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006; 13(3): 90-96.
- 2) Goldstein PJ. The drugs/violence nexus: A tripartite conceptual framework. J Drug Issues 1985; 15(4): 493-506.

Book references: 1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986: 189-243.

2) Beard SD, Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London : WB Saunders, 1998: 319- 29.

Chapter in book references: 1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999: 1635- 1650.

2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblich E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999: 21-50.

Tables

Tables should be printed on a separate sheet with double spaced. Each table should contain a table number in the order in which they are first mentioned in the text and title that summarizes the whole table. All abbreviations used in the table should be alphabetically arranged and defined under the table (e.g., PS; pulmonary stenosis, VSD: ventricular septal defect). Tables should not duplicate information given in the text. Apart from upper and lower margins, vertical and horizontal rules should not be used in the tables.

Figures and Illustrations

Figures and illustrations should be named and numbered. Figures should be provided with a minimum of 300 dots per inch (dpi) in JPEG format and should be clear. Figures must be submitted online during manuscript submission. Figures embedded into article will not be accepted. If authors accept to charge extra cost, colored publication of the illustrations is possible; otherwise all illustrations will be published as black and white. All abbreviations used in the figures and illustrations should be alphabetically arranged and defined under the footnote. Technique and ratio of magnification for photomicrographs should be indicated.

The editorial board has the right to make any revisions on the manuscript unless such changes interfere with the scientific data presented.

ETHICAL CONSIDERATIONS

Manuscripts submitted for publication must contain a statement indicated that all prospective human studies have been approved by the ethics Committee, have therefore been performed in accordance with the ethical standards of 2008 Declaration of Helsinki. It should also be clearly stated that all persons gave informed consent prior to their inclusion in the study. Studies involving animals must have the animal ethics committee approval and be conducted in accordance with the care and use of laboratory animals standards.

REVISION AFTER REFEREE REPORT

Authors should point by point reply the items on which revision is demanded via referee report to the reserved box in the online system (<http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi>). Additionally they should do necessary changes in article and highlight them and submit online again.

FINAL CHECKING

1. All pages have been numbered beginning from first page of the text.
2. Assignment of copyright form has been properly filled and signed.
3. The abstract should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports.
4. The title has been separately written in Turkish and in English.
5. References is in conformity with the instructions.
6. All abbreviations used in tables, figures and illustrations have been defined.

The most up-to-date version of the guide in question is available at www.icmje.org.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu

Bu form bütün yazarlar tarafından imzalanarak "Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi" 'ne (Journal of Harran University Medical Faculty) (<http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd>) makale gönderimi esnasında online olarak gönderilmelidir.

Makale Adı

Makale Numarası:

Bu form ile yazar(lar) bildirir ki:

1. Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın orijinal olduğunu; eşzamanlı olarak herhangi bir başka dergiye değerlendirilmek üzere sunulmadığını; daha önce yayınlanmadığını, gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkımızı, yazı yayına kabul edildiği takdirde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devrettiğimizi kabul ederiz,

2. Yayın hakları yazının sınırsız olarak basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikrofilm, elektronik form (offline, online) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır.

3. Ben (biz) makale ile ilgili herhangi bir konuda ortaya çıkabilecek herhangi bir çıkar çatışması veya ilişkisi olduğu durumlarda, makale yayınlanmadan önce Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi editörünü bilgilendirmeyi taahhüt ediyorum(z). Bu ilişki ilaç firmaları, biyomedikal alet üreticileri veya ürün veya hizmetleri makalede geçen konular ile ilgili olabilecek veya çalışmayı destekleyen diğer kuruluşları kapsamaktadır.

4. Yazar(lar) makaleyi herhangi bir dağıtım amacı ile herhangi bir şekilde çoğaltmak istediğinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nden izin almak zorundadır.

Yazarın Adı Soyadı	İmza	Tarih
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		

Journal of Harran University Medical Faculty

Copyright transfer and conflict of interest statement

This statement should be signed and submitted online with the signs of all authors to the "Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi" (Journal of Harran University Medical Faculty) <http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd> during manuscript submission.

Article Title

Manuscript Number:

With this form all author(s) certify and accept that:

1. This manuscript submitted for publication in the Journal of Harran University Medical Faculty is original; has not previously been published elsewhere nor is it under review by any other journal; and agree to transfer all copyright ownership to the "Journal of Harran University Medical Faculty" effective upon acceptance of the manuscript for publication with all necessary revisions.
2. The copyright covers unlimited rights to publish, reproduce and distribute the article in any form of reproduction including microfilm electronic form (online, offline) and any other forms.
3. We grant to inform the editor of the Journal of Harran University Medical Faculty about real or apparent conflict(s) of interest that may have a direct bearing on the subject matter of the article before the article is published. This pertains to relationships with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers or other corporation whose products or services may be related to the subject matter of the article or who have sponsored the study.
4. Author(s) must obtain permission from the Journal of Harran University Medical Faculty to reproduce the article in any medium for distribution purposes.

Author Name Surname	Sign	Date
---------------------	------	------

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.



İçindekiler / Index

Araştırma Makalesi / Research Article

1 - Akut Pankreatitli Hastalarda Plazma Amino Asit Profilinin İncelenmesi

[Investigation of Plasma Amino Acid Profile in Patients with Acute Pancreatitis](#)

Nihayet BAYRAKTAR, Ataman GÖNEL, İsmail KOYUNCU, Oruç ASLAN, Mehmet ENEŞ, Ahmet UYANIKOĞLU, Mehmet BAYRAKTAR, Hamza ERDOĞDU

Sayfa: 221-226.

2- Covid-19 Pandemisinin Mikrobiyoloji Laboratuvarına Gönderilen Kültür Sayısına Etkisi

[The Effect of the Covid-19 Pandemic on the Number of Cultures Sent to the Microbiology Laboratory](#)

Mehtap KOPARAL, Sadık AKGÜN

Sayfa: 227-229.

3- Diyabetik Nefropatili Hastalarda Paraoksonaz 1 Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması

[Investigation of Paraoxonase 1 Gene Polymorphisms In Patients With Diabetic Nephropathy](#)

Feridun AKKAFA, Oğuzhan KENGER, Mehmet Ali EREN

Sayfa: 230-238.

4- Fournier Gangreni Tedavisinde Geleneksel Islak Pansuman'ın ve Vakum Destekli Kapatma eşliğinde Hipoklorik Asit Uygulamasının Karşılaştırılması

[Comparison of Conventional Wet Dressing and Vacuum Assisted Closure with Hypochlorous Acid Application in Fournier Gangrene Treatment](#)

Hasan Anıl KURT, Emrah DEMİRCİ, Hüseyin Uğur ÖZKAYA

Sayfa: 239-244.

5- Geriatrik Hastalarda Yanık Yaralanmalarının Epidemiyolojik İncelenmesi: 10 Yıllık Analiz

[Epidemiological Investigation of Burn Injuries in Geriatric Patients: A 10-Year Analysis](#)

Hüseyin Avni DEMİR, Çağatay ÇAVUŞOĞLU, Nadire DİNÇ

Sayfa: 245-250.

6- FiLaC™, Minimal İnvazif Tedavi Seçeneği Olarak Anal Fistülde Başlangıç Tedavisinde İdeal Tercih mi ?

[Is FiLaC™ the IDEAL Choice for Initial Treatment of Anal Fistula as a Minimally Invasive Treatment Option?](#)

Hüseyin YÖNDER, Faik TATLI

Sayfa: 251-255.

7- Çocuklarda Hipospadis Cerrahisinde Kanama Kontrolü: Turnike ve Adrenalin

[Bleeding Control in Pediatric Hypospadias Surgery: Tourniquet and Adrenaline](#)

Tansel GÜNENDİ, Osman Hakan KOCAMAN

Sayfa: 256-260.

8- İlk Koitus Sonrası Gerçekleşen Genital Yaralanmaların Sonuçları

[Outcomes of Genital Injuries After the First Coitus](#)

Seyhmus TUNC, Mehmet Rifat GOKLU, Serif AKSIN, Cengiz ANDAN

Sayfa: 261-265.

9- Cisplatin'in Normal ve Prostat Kanseri Hücrelerinin Aminoasit Metabolizması Üzerine Etkileri

[Effects of Cisplatin on Amino Acid Metabolism of Normal and Prostate Cancer Cells](#)

Erkan ARSLAN, Ebru TEMİZ, Şükrü AKMEŞE, Nihayet BAYRAKTAR, İsmail KOYUNCU

Sayfa: 266-271.

10- Akut Koroner Sendromlu Genç Hastalarda Monosit Kemoatraktan Protein-1 ve CC Kemokin Reseptörü Tip 2 Gen

Polimorfizmlerinin Klinik Önemi

[Clinical Significance of Monocyte Chemoattractant Protein-1 and CC Chemo-kine Receptor Type 2 Gene Polymorphisms in](#)

[Young Patients with Acute Coronary Syndrome](#)

Mustafa Begenç TAŞCANOV, Şenol ÇİTLİ

Sayfa: 272-276.

11- ST-Segment Yükselmeli Miyokart Enfarktüsünde Kronik Total Oklüzyonu Öngörmede Nötrofil/Lenfosit ve Trombosit/Lenfosit Oranı

[Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio in Predicting Chronic Total Occlusion in ST-Segment Elevation](#)

[Myocardial Infarction](#)

Faruk BOYACI, Murat AKCAY, Teyyar GÖKDENİZ

Sayfa: 277-283.

12- HIV/AIDS Hastalarında Osteoporoz/Osteopeni Sıklığı, D Vitamini Düzeyleri ve İlişkili Risk Faktörleri

[Frequency of Osteoporosis/Osteopenia, Vitamin D Levels and Associated Risk Factors in HIV/AIDS Patients](#)

Nesibe KORKMAZ, Gönül ÇİÇEK ŞENTÜRK, Bahar ÇELİK

Sayfa: 284-288.

13- Hemogram Parametrelerinin Antagonist Protokollü IVF-ICSI Siklus Başarısını Öngörmede Etkisi

[The Effect of Hemogram Parameters in Predicting IVF-ICSI Cycle Success with Antagonist Protocol](#)

Uğur DEĞER, Yunus ÇAVUŞ, Gülcan OKUTUCU, Nurullah PEKER

Sayfa: 289-294.

14- Yoğun Bakımda Yatan Hastalarda Böbrek Taşı İnsidansı

[Incidence of Kidney Stones in Inpatients in Intensive Care](#)

Halil Ferat ÖNCEL , Firdevs Tuğba BOZKURT

Sayfa: 295-300.

15- Anadolu Toplumunda Fossa Sacci Lacrimalis'in Multi-Dedektör Bilgisayarlı Tomografi Kullanarak Morfometrik Açıdan Değerlendirilmesi

[Morphometric Evaluation of the Lacrimal Sac Fossa in Anatolian Population Using Multidetector Computed Tomography](#)

Huseyin ERDEM , Umur Anil PEHLIVAN, Nazli Totik DOĞAN, Yigit CEVİK, Nazire KILIC SAFAK, Neslihan BOYAN, Ozkan OGUZ

Sayfa: 301-308.

16- Pankreas Nöroendokrin Tümörlerinin Cerrahi Tedavisinde 11 Yıllık Tek Merkez Deneyimi

[11-Year Single Center Experience in The Surgical Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors](#)

Ramazan GÜNDOĞDU, Serkan ERKAN, Hakan YABANOĞLU, Eda Melek ERTÖRER, Esra Zeynep COŞKUNOĞLU, Fatma ÖZARSLAN

Sayfa: 309-312.

17- Erişkin El Bilek Radyografilerinden Elde Edilen Morfometrik Ölçümlerin Cerrahi Açıdan Önemi

[The Surgical Importance of Morphometric Measurements Obtained from Adult Wrist Radiographs](#)

Ahmet Kürşad AÇIKGÖZ, Figen BİNOKAY, M. Gülhal BOZKIR

Sayfa: 313-319.

18- Mandibular Gömülü Üçüncü Molar Diş Pozisyonlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

[Retrospective Evaluation of Mandibular Impacted Third Molar Tooth Positions](#)

Muhammet Bahattin BİNGÜL, Mahmut TANKUŞ

Sayfa: 320-325.

19- Piriformis Sendromu ve Uyku Kalitesi ile Cinsel Yaşam Arasındaki İlişki

[Piriformis Syndrome and Sleep Quality Relationship between Sexual Life](#)

Özkan YÜKSELMİŞ , Süleyman DÖNMEZDİL

Sayfa: 326-332.

20- SARS-CoV-2 PCR Pozitif Hastalarda Bakteriyel Enfeksiyonlar ve Antibiyotik Direnci

[Bacterial Infections and Antibiotic Resistance Rates in SARS-CoV-2 PCR Positive Patients](#)

Fatma ERDEM, Nevzat ÜNAL, Mehmet BANKİR

Sayfa: 333-337.

21- Çocuklarda Kekemelik ve Hematolojik Parametreler Arasında İlişki Var mı?

[Is There Relationship Between Stuttering and Hematological Parameters in Children?](#)

Saime SAĞIROĞLU, Muhammed Gazi YILDIZ

Sayfa: 338-342.

22- Quercetin'in Sıçanlarda Alt Ekstremitte İskemi Reperfüzyonu Sonrası Akciğer Hasarı Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

[Assessment of the Effects of Quercetin on Lung Injury After Hind Limb Ischemia Reperfusion in Rats](#)

Yğit KILIÇ , Ayşegül KÜÇÜK , Mustafa ARSLAN , Mehmet KİRİŞÇİ , Abdullah ÖZER , Tülay MORTAŞ , Gülay KİP , Gürsel Levent OKTAR , Mustafa KAVUTÇU

Sayfa: 343-349.

23- Boyun Ağrısına Manyetik Rezonans Görüntüleme Şart mı?

[Is Magnetic Resonance Imaging Necessary For Neck Pain?](#)

Neslihan SORAN , Serap SATIŞ

Sayfa: 350-353.

24- Serebral Palsili Olgularda Fiziksel Aktivite Düzeyi ile Uyku Kalitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

[Evaluation of Relationship Between Physical Activity Level and Sleep Quality In Patients With Cerebral Palsy](#)

Fatih ENZİN , Hazel ÇELİK GÜZEL , Sevgi Gamze FELEK İRİ

Sayfa: 354-360.

25- Elektif Grade 3-4 Cerrahi Uygulanan Hastalarda Esmolol Kullanımının İntraoperatif Sevofluran, Fentanil Kullanımı ve

Perioperatif Analjezik İlaç Tüketimine Etkisi

[The Effect of Esmolol Use on Intraoperative Sevoflurane, Fentanyl Use and Perioperative Analgesic Drug Consumption in Patients Undergoing Elective Grade 3-4 Surgery](#)

Hafize Gülşah ÖZCAN , Tuğba BİNGÖL TANRIVERDİ , Burcu AVCI ÖZBALIK , Melek GÜRA ÇELİK

Sayfa: 361-369.

26- Ön Çapraz Bağ Rekonstrüksiyonu Sırasında Femoral Kalıntıların Korunmasının Fonksiyonel ve Klinik Sonuçlar Üzerine Etkisi

[Effects of Femoral Remnant Preservation During Anterior Cruciate Ligament Reconstruction on the Clinical and Functional Outcomes](#)

Baki Volkan ÇETİN , Mehmet Akif ALTAY , Serkan SİPAHİOĞLU , İzzettin YAZAR

Sayfa: 370-377.

27- Endovasküler Tedavi Uygulanmış Subaraknoid Kanama Hastalığı ile Vitamin D Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması

[Investigation of the Relationship Between Endovascularly Treated Subarachnoid Hemorrhage Disease and Vitamin D Levels](#)

Sedat YAŞIN , Halil AY

Sayfa: 378-381.

28- Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinde Kafatası Morfometrisinin Değerlendirilmesi ve Sefalik İndeks'in Hesaplanması

[Evaluation of Skull Morphometry in Computed Tomography Images and Calculation of the Cephalic Index](#)

Sinan BAKIRCI , Serkan ÖNER

Sayfa: 382-387.

29- İndirekt Hiperbilirubinemide Exchange Transfüzyon Uygulanması: Tek Merkez Deneyimi

[Exchange Transfusion in Indirect Hyperbilirubinemia: A Single Center Experience](#)

İbrahim DEGER , Seçkin İLTER

Sayfa: 388-393.

30- Şanlıurfa’da Postpartum Üriner İnkontinans Prevalansı ve Etkileyen Faktörler

[The Prevalence of Postpartum Urinary Incontinence in Sanliurfa and Affecting Factors](#)

Helin KALIR, Fatma KORUK

Sayfa: 394-401.

31- Tiroidektomide Zorlu Vakalar

[Difficult Cases in Thyroidectomy](#)

Hasan ELKAN , Semih AK

Sayfa: 402-405.

32- Covid-19 Hakkında Sosyal Medyanın Gücü, Youtube Faydalı mı, Değil mi?

[Impact of The Social Media on COVID-19: Is YouTube In or Out?](#)

Gökhan EYÜPOĞLU , Mustafa ÇALIK , Oğuzhan BOL , Tarık AKDEMİR, Deniz ÖZEL ERKAN5 , Muhammed İkbâl ŞAŞMAZ, Ramazan GÜVEN

Sayfa: 406-411.

33- Ulna’nın Proksimal Bölümünün Anatomik Yapısı

[Anatomical Structure of The Proximal Part of the Ulna](#)

Anıl Didem AYDIN KABAĞCI

Sayfa: 412-420.

34- Deneysel Diyabetik Sıçanlarda Metformin, E Vitamini ve Çörek Otu Yağının Karaciğer Dokusu Üzerine Hepatoprotektif Etkilerinin Karşılaştırılması

[Comparison of Hepatoprotective Effects of Metformin, Vitamin E and Black Seed Oil on Liver Tissue in Experimental Diabetic Rats](#)

Hayat AYZ, Seval KAYA, Yusuf NERGİZ

Sayfa: 421-427.

35- Diyabetik Ayak Komplikasyonlarının Farklı Görüntüleme Yöntemlerinin Kan Akımı Bulguları ile İlişkinin Karşılaştırılması

[A Comparison of the Association of Different Imaging Methods of Diabetic Foot Complications with Blood Flow Findings](#)

Sunay Sibel KARAYOL , Mustafa SEVER , Saime SHERMATOVA , Abdurrahim DUSAK

Sayfa: 428-435.

36- Transtorasik Akciğer Biyopsisi: Tek Bir Merkezdeki İlk Deneyimlerin Retrospektif Değerlendirmesi

[Transthoracic Lung Biopsy: A Retrospective Evaluation of the First Experiences in A Single Center](#)

Mahmut ÇORAPLI, Mustafa GÖKSU, Hüseyin ALAKUŞ, Hacı Taner BULUT, Ömer Cenap GÜLYÜZ, Burçin PEHLİVANOĞLU

Sayfa: 436-442.

Olgu Sunumu / Case Report

1- Bal Arısı Sokması Sonrası Gelişen Katarakt









[Cataract Development Due to Honey Bee Sting](#)

Ali ŞİMŞEK, Çağrı MUTAF, Eren HÜZMELİ

Sayfa: 443-446.

Akut Pankreatitli Hastalarda Plazma Amino Asit Profilinin İncelenmesi

Investigation of Plasma Amino Acid Profile in Patients with Acute Pancreatitis

Nihayet BAYRAKTAR¹ , Ataman GÖNEL¹ , İsmail KOYUNCU¹ , Oruç ASLAN¹ , Mehmet ENEŞ¹ ,
Ahmet UYANIKOĞLU² , Mehmet BAYRAKTAR³ , Hamza ERDOĞDU⁴ 

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroentoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

⁴ Harran Üniversitesi İşletme Fakültesi, İstatistik Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Akut pankreatit (AP), yüksek mortalite riski olan yaygın bir gastrointestinal hastalıktır. bakteriyel olmayan akut inflamasyon. Amino asitler, organizmaların süreçlerinde metabolik ara ürünler olarak protein yıkımında, yeni blokların oluşumunda ve metabolizmanın analizinde önemli bir yer oluşturur. amino asitopatiler; AP'li hastalar akut metabolik dekompanasyon, bulantı, kusma ve beslenme sırasında gastroözofageal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal disfonksiyon ile başvurlar. Bu çalışmanın amacı, akut pankreatitli hastalarda plazma amino asit profillerinin bir belirteç olarak hareket edip edemeyeceğini ortaya koymak ve akut pankreatitte amino asit profilinin önemini vurgulamaktır.

Materyal ve metod: Çalışmaya 65 akut pankreatitli hasta, Çalışılan hastalar da karın ağrısı, serum amilaz ve lipaz değerlerinin 3-5 kat artışı ile konuldu. Sağlıklı kontrol grubunda 50 kişi mevcut hastalık öyküsü ve patolojik durumu olmayanlar seçildi. Plazmada aminoasit profili ölçümü 8045 LC-MS/MS cihazında çalışıldı.

Bulgular: Yaptığımız çalışmada akut pankreatitli hastaların serum amino asit profilineki amino asitlerin 1- metil histidine, 2-aminoadipik asit, 2-minobutrik asit, 3-metil histidine, aspartat, sitrulin, glutamin methyonin ve valine amino asitlerinin anlamlı olarak arttığı; ancak 5-hidroksi lizin, alanin, sistine, tirozin ve izoleüsin seviyelerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düştüğü saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Aminoasit konsantrasyonları tüm vücut işlevlerine bağlıdır ve gastrointestinal hastalıklarda değişiklik yapabilir. Yapılan çalışmalarda, aminoasit profilleme tıp bilminde metabolik hastalıklar, akut pankreatit hastalarda bir potansiyel belirteç olarak kullanıldığı, diyet proteinleri ve aminoasitler pankreas fonksiyonunu düzenleyebildiğini ileri sürmüşlerdir. Plazma aminoasitlerinin seviyeleri vücuttaki aminoasitlerin akışına tesir eden tüm faktörlerin net tesirini gösterir. Enfeksiyonun varlığında oluşan değişikliklerin bu hastaların plazmalarındaki aminoasitler tarafından iletiliyor olabileceği düşünülmektedir. Akut pankreatit enfeksiyonu hastalarda yapacak olduğumuz çalışma sonucunda bazı aminoasitlerin akut pankreatit enfeksiyonlu hastalarda bulunması, bu aminoasitlerin enfeksiyonun gelişimi yönünde önemli bir role sahip olduğunu göstermek ve ileriye dönük bu konu hakkında karar verirken yardımcı olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Akut Pankreatit, Serbest Aminoasit profili, LC-MS/MS

Abstract

Background: Acute pancreatitis (AP) is a common gastrointestinal disease with a high mortality risk. non-bacterial acute inflammation. Amino acids form an important place in protein breakdown, formation of new blocks and analysis of metabolism as metabolic intermediates in the processes of organisms. amino acidopathies; Patients with AP present with acute metabolic decompensation, nausea, vomiting, and gastrointestinal dysfunction on feeding such as gastroesophageal and abdominal pain. The aim of this study is to reveal whether the plasma amino acids profiles may act as markers in patients with acute pancreatitis and highlight the importance of amino acids profile in the acute pancreatitis.

Materials and Methods: 65 patients with acute pancreatitis were included in the study with abdominal pain, 3-5 fold increase in serum amylase and lipase values. In the healthy control group, 50 people without current disease history and pathological conditions were selected. Amino acid profile measurement in plasma was studied in 8045 LC-MS/MS device.

Results: In our study, the amino acids 1-methyl histidine, 2-aminoadipic acid, 2-minobutyric acid, 3-methyl histidine, aspartate, citrulline, glutamine methionine and valine amino acids increased significantly in the serum amino acid profile of patients with acute pancreatitis; however, 5-hydroxylysine, alanine, cystine, tyrosine and isoleucine levels were found to be significantly lower when compared to the healthy control group ($p<0.01$).

Conclusions: Amino acid concentrations are dependent on all bodily functions and may be altered in gastrointestinal diseases. Studies have suggested that amino acid profiling is used in medical science as a potential marker in patients with metabolic diseases and acute pancreatitis, and that dietary proteins and amino acids can regulate pancreatic function. Levels of plasma amino acids show the net effect of all factors that affect the flow of amino acids in the body. It is thought that the changes that occur in the presence of infection may be transmitted by the amino acids in the plasma of these patients. The finding of some amino acids in patients with acute pancreatitis infection as a result of our study in patients with acute pancreatitis infection is to show that these amino acids have an important role in the development of infection and to assist in making a decision on this issue for the future.

Keywords: Acute Pancreatitis, Free Amino acid profile, LC-MS / MS

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Nihayet BAYRAKTAR
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: nihayetmehmet@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 17.02.2022

Kabul tarihi / Accepted: 14.07.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1070511

Giriş

Akut pankreatit, Pankreasın akut inflamasyonudur, doğuştan metabolizma hastaları dahil olmak üzere, birçok teşvik edici faktörle birlikte yaşamı tehdit eden inflamatuvar bir durumdur.

Pankreasın interstisyel ödemi ile karakterize klinik tablolar ve akut pankreatitli hastaların çoğunda patolojik sonuçlar ortaya çıkar (1, 2). Pankreas inflamasyonunda kendi ürettiği sindirim enzimleri kendi dokusuna zarar verip ve toksinlerin salınmasına yol açabilir. Ayrıca bakteriyel olmayan bir hastalıktır (3-5). Sistemik komplikasyonlara sebebiyet verip sepsis ve şok gibi ölümle sonuçlanır. Safra yolu hastalıkları ve kolelitiazise sebep olduğu ileri sürülmektedir. ERCP işlemi uygulanmış hastaların bazılarında akut pankreatite neden olduğu görülmüştür. (5). Organik asiduri, amino asidopatiler ve konjenital hiper ammonemileri olan hastalar, akut metabolik dekompanseasyonun, bulantı, kusma, gastroözofageal, karın ağrısı ve gastrointestinal fonksiyon bozukluğu gösterir (6,7). Akut pankreatit tanısında amilaz ve lipaz enziminin artması önemli bir belitedir (8). Alkolik kişilerde lipazın amilaz enzimine göre kanda daha uzun süre yüksek değerde kalabilir (8-10).

Akut pankreatitli hastalarda hemoglobinin oksijen bağlanma yeteneği bozulur, dokularda hipoksi gelişmesine, pulmoner damarlarda hasar oluşumuna neden olup ve lesitinaz surfaktan üretimini engeller. Bunlardan dolayı alveoler kollapsa ortaya çıkar (11). Pulmonerden serbest yağ asitleri salgılanarak alveolar membranı yırtılır ve endotel bozulur. Sonuçta toksik etkiler akciğerlerde infiltrasyona daha sonra adult respiratuar distres sendromuna (ARDS) yol açıp diffüzyon kapasitesini düşürür (10). İnspirasyon volümü yetersizliği nedeniyle akciğer komplikasyonlar oluşur ve hipoksiye neden olur (12,13).

Yapılan çalışmada metabolik değişiklikler sonucunda, serbest oksijen radikallerini antioksidan enzimlerinin akut pankreatit ilerlememesini göstermişlerdir (11). İlaçlar, safra taşları ve alkolün inflamasyonda rolü olduğu ve proteolitik enzimleri aktive etmesinde önemli rolü olduğu öne sürülmüştür (14).

Amino asitler, kritik metabolik işlevleri yerine getirir, örneği; proteinlerin sentezi, organizmalarının metabolik ara maddeler olarak deprotein taşlarının oluşturulmasında, biyokimyasal analizlerin çalışmasında marker olduğu ortaya konulmuştur (15). İnsan sağlığını korumak için gerekli miktarlarda alınmayan amino asitler diyet takviyesi ile alınır (16). Akut pankreatitli hastalarda amino asit miktarı değiştiği öne sürülmüştür (17). Son zamanlarda yapılan araştırmalarda aminoasit profillemesi tıp biliminde metabolik hastalıklar, akut pankreatit hastalarda bir potansiyel belirteç olarak kullanılabilir. Yapılan bir araştırmada diyet proteinleri ve aminoasitler pankreas fonksiyonunu gözlemlendiği ön görülmüştür (18). Ayrıca pankreatik enflamasyonun oluşmasında pankreasın proteolitik enzimleri rol oynadığı ve bu enzimlerin pankreas dokusu içinde belli bir aktivite ile çalıştıkları ileri sürülmektedir. Bazı enfeksiyonların kendi yapısına özgü

plazma aminoasit profillerini oluşturma ihtimali bu hastalıkların teşhis ve nereden köken aldığı konusunda aminoasitlerin önemli rollerinin olduğu düşündürmüştür (18). enfeksiyonlar bakteriyel veya viral olabilir, enfeksiyon direkt sitotoksik etkisi oluşturarak veya kan akımında oluşturduğu değişiklikler nedeniyle hasar oluşturabilir (19). Hepatitler, kabakulak, Epstein-Barr, ve kızamık virüsleri akut pankreatit oluşumunda primere sebep olabilir (20). Yapılan çalışmalarda mikroorganizmaların veya parazitlerin safra yollarını tıkaıyabildiği ve buda akut pankreatite yol açtığı gösterilmiştir (21).

Pankreatik enflamasyonun oluşmasında pankreasın proteolitik enzimleri tarafından oluşturduğu ve inaktif formdaki amino asit pankreas dokusu içinde bazı biyokimyasal mekanizmalarla aktive oldukları yapılan araştırmalarda öne sürülmüştür. Bu amaçla; akut pankreatit enfeksiyonu hastalarda yapacak olduğumuz çalışma sonucunda bazı aminoasitlerin akut pankreatit enfeksiyonlu hastalarda bulunması, bu aminoasitlerin enfeksiyonun gelişimi yönünde önemli bir role sahip olduğunu göstermek ve ileriye dönük bu konu hakkında karar verirken yardımcı olabilmektir.

Materyal ve Metod

Çalışmaya 65 akut pankreatitli hasta alındı, Çalışılan hastalarda karın ağrısı, serum amilaz ve lipaz değerleri yaklaşık 3-5 kat artış olması ile konuldu. Çalışmamızda AP hasta grubunun toplam 65 kişi (39'ü erkek ve 26'sı kadın) yaş ortalaması (54.00 ± 11.00) yıl, sağlıklı kontrol grubu 50 kişi mevcut hastalık öyküsü ve patolojik durumu olmayanlar seçildi, toplam 50 kişi (28'i erkek ve 22'si kadın) yaş ortalaması (55,43±15,5) yıldır.

Bu çalışmaya başlamadan önce Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı alındı (20/09/2021 tarih ve HRU21.16.19 sayılı karar). Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu'nda belirlenen kriterlere uygun olarak planlandı. Hem bu çalışmaya katılan akut pankreatitli hastalarından hem de sağlıklı kontrollerden bilgilendirilmiş onam formu alındı. 12 saatlik açlıktan sonra açlık amilaz, lipaz enzim aktivitesi ve amino asit profili düzeylerini belirlemek için kan alındı. Plazmada aminoasit profili ölçümü 8045 LC-MS/MS cihazında çalışıldı. Plazmada aminoasit profili ölçümü LC-MS/MS ile incelenmesi hücre pelletinin üzerine 350 µl ve 25 µl internal standart eklenerek 5sn karıştırıldı. 5 dk 1000 g' de santrifüj edilerek süpernatant alındı ve 8045 LC-MS/MS cihazında çalışıldı. Çalışmaya alınan hastalarımızdan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. AP hastalarından abdominal BT çekilmiş ve radyolojuzmanları tarafından değerlendirilmiştir. Abdominal BT'de; pankreasın çapında artmıştır, ve pozitif olan hastalara akut pankreatit tanısı konuldu.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama ± standart sapma (SD), verilmektedir. Çalışma verilerimiz istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) ve bu programda 22.0 windows kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

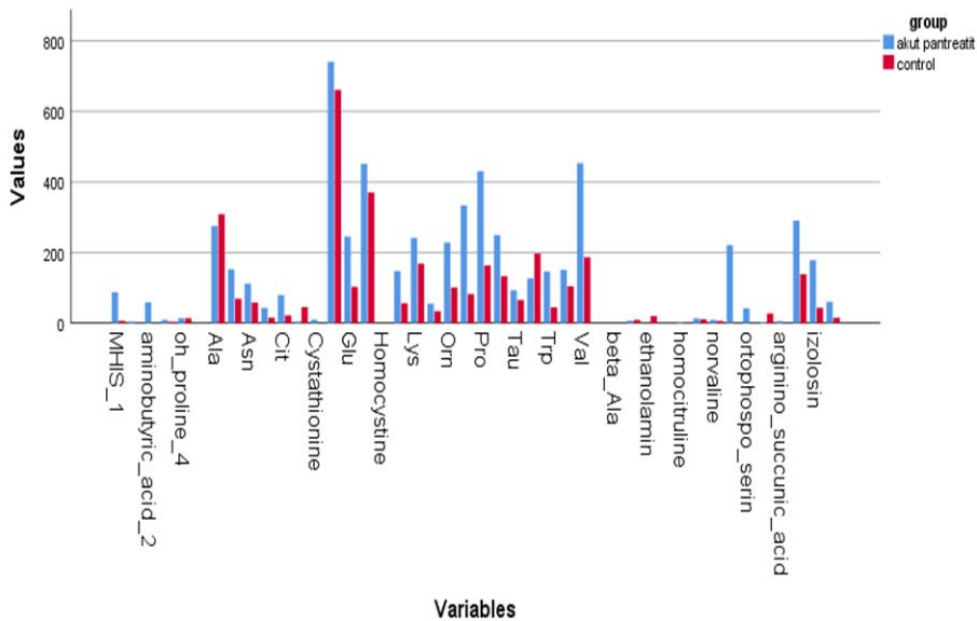
Bulgular

Tablo 1. Akut pankreatitli hastalar ve sağlıklı kontrol gruplarının serum serbest amino asit seviyeleri ve anlamlılık değerleri.

Variables	Akut Pantreatit Group			Kontrol Group			Anlamlılık Değerleri P
	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	$\bar{X} \pm SD$	
MHIS-1	40.3	117.8	87.0 ± 18,7	1.2	30.1	6.5 ± 6,3	<0.05*
Amino adipic-acid-2	1.8	6.9	3.9 ± 1.4	0.1	1.7	0.5 ± 0.4	<0.05*
Amino butyric-acid-2	16.5	59.3	60.5 ± 10.6	8.9	43.9	38.6 ± 13.2	<0.05*
MHIS-3	7.3	9.6	8.8 ± 0.8	3.3	3.9	3.6 ± 1.4	<0.05*
Oh-proline-4	9.2	16.5	13.5 ± 2.5	0.5	1.3	1.5 ± 0.7	<0.05*
Alanin	60,2	90.5	100.4 ± 42.2	55.6	348.7	308.8 ± 137.2	<0.05**
Arjinin	133.9	217.1	158.4 ± 62.9	18.8	73.9	68.9 ± 28,1	<0.05*
Asparajin	86.9	179.9	152.4 ± 23.15	43.1	72.2	58.0 ± 13.8	<0.05*
Aspartik asit	81.2	159.2	111.6 ± 26.5	21.5	101.8	85.4 ± 19.8	<0.05*
Sitruilin	12.2	61.1	42.6 ± 17.4	4.4	29.4	21.7 ± 8.9	<0.05*
Sistin	11.9	58.5	45.4 ± 19.9	59.6	91.4	79.4 ± 12.5	<0.05**
Glisin	143.4	316.4	241.5 ± 73.7	23.9	152.4	102.6 ± 67.5	<0.05*
Glutamin	0.17	4.6	4.6 ± 0.1	1.1	4.3	2.3 ± 2.3	<0.05*
Glutamat	6.4	11.4	9.5 ± 1.6	1.6	9.8	6.6 ± 1.7	<0.05*
Metiyonin	63.4	316.4	228.5 ± 79.7	23.9	182.4	131.6 ± 61.5	<0.05*
Histidin	124.3	517.6	370.3 ± 178.4	129.5	355.4	245.5 ± 95.9	<0.05*
5-Oh Lizin	18.4	135.7	55.9 ± 35.7	176.4	1192.8	451.4 ± 248.1	<0.05**
Fenilalanin	99.6	230.7	168.5 ± 46.7	182.6	304.1	261.5 ± 35,2	<0.05**
Prolin	16.7	73.1	33.9 ± 12.0	42.9	65.3	55.1 ± 44.1	<0.05*
Serin	60.2	251.4	228.6 ± 7.2	22.9	159.2	156.2 ± 40.0	<0.05*
Tironin	27.8	114.4	81.9 ± 38.7	257.9	377.4	383.7 ± 52.1	<0.05*
Tirozin	213.5	592.3	563.2 ± 84.7	212.1	507.5	470.5 ± 46.2	<0.5**
Triptofan	12.2	157.7	159.9 ± 65.2	17.4	89.4	65.3 ± 36.1	<0.5**
Valin	42.3	214.1	196.9 ± 104.5	75.5	158.8	126.9 ± 25.4	<0.05*
Karnozine	22.8	171.2	145.9 ± 27.2	31.6	62.9	44.4 ± 16.4	<0.05*
Etanol amin	33.1	163.1	150.8 ± 13.1	48.9	143.5	103,9 ± 38.9	<0.05*
GABA	65.9	481.7	453.1 ± 21.1	53.5	239.8	196.9 ± 62.1	<0.05*
Orto fosforil etanol amin	0.2	6,5	2.2 ± 4,6	0,01	11.6	9.5 ± 2.1	<0.05**
Losin	4.9	13.4	14.1 ± 0.05	3.5	13.8	14.9 ± 1.6	>0.05
izolosin	35.6	102.9	97.4 ± 3.5	46.8	123.5	120.9 ± 1.6	<0.05**
Alloizolosin	13.5	25.6	22.6 ± 9.8	14.3	25.8	21.5 ± 2.9	>0.05

*: Artış göstermiş, **: Azaldığını göstermiş

MHIS-1: 1-Metil histidin, MHIS-3: 3- Metil histidin, GABA: Gama amino bütirik asit

**Grafik 1.** Akut pankreatitli hastalar ve sağlıklı kontrol gruplarının serum serbest amino asit seviyesi

Yaptığımız çalışmada akut pankreatitli hastaların serum amino asit profilindeki amino asitlerin 1- metil histidine, 2- amino adipik asit, 2-mino butrik asit, 3-metil histidin, histidin, aspartat, sitrulin, glutamin, valine oh-prolin, triptofan, arjinin, glisin, serin, Fenil alanin, karnozin, etanol amin ve GABA amino asitlerinin anlamlı olarak arttığı; ancak lizin, alanin, cysteine, tirozin izolösün ve ortho fosforil etanol amin seviyelerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düştüğü ve saptandı ($P<0.05$; Tablo 1).

Tartışma

Akut pankreatit nedeni pankreasın iltihaplı olmasıdır. Ani den başlar ve karnın üst bölgesinde (epigastrik bölgede) daha sonra şiddetli ağrı şeklinde devam eder. Pankreatitten kaynaklanan şiddetli karın ağrısı bazende sırtta vurabilir (1,5). Pankreatik enflamasyonun oluşmasında pankreasın proteolitik enzimlerinin önemli rollerinin olduğu düşünülmüştür (14). Aminoasitler proteinlerin başlıca yapı taşlarını oluşturur. Yaptığımız çalışmada akut pankreatitli hastaların serum amino asit profilindeki arginin ve metiyonin amino asitlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı ($p<0.05$: Tablo 1) buda arginin arginaz enzimiyle üre ve ornitine metabolize olmaktadır. Metiyonin ve ornitin amino asitlerinden ise poliaminler olan spermidin, spermin ve pütresinler bileşimleri elde edilir. Poliaminler hücrelerde nükleotid ve protein sentezini uyararak hücre proliferasyonunda önemli görevlerde yer alır. Plazma aminoasitlerinin seviyeleri vücuttaki amino asitlerin akışına etki eden tüm faktörlerin net

tesirini göstermektedir (22). Enfeksiyonun varlığında oluşan değişikliklerin bu hastaların plazmalarındaki aminoasitler tarafından oluşturduğu düşünülmekte ve hastalığın şiddetini göstermektedir. Serum glutamat düzeyi akut pankreatitli hastalarda serum glutamin konsantrasyonunun tersine kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı derecede artığı görülmüştür. Buda artmış semptomların başlamasında ve akut pankreatitli hastalarda hücre içi glutaminin glutamata dönüşümündeki artışı nedeniyle hücre içi artan glutaminin glutamata dönüşüm metabolizmasındaki süresine bağlı olduğu düşünülmektedir (22,23).

Akut Pankreatitli hastalarda başlangıçta, histidine, 1- metil histidine ve 3- metil histidine, amino asitlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı ($p<0.05$: Tablo 1) görülmektedir. bilindiği gibi histidin; histaminin bir öncüsüdür ve protein için bir substrattır. Artmış histidin konsantrasyonu histamin konsantrasyonunun düşüklüğüne neden olabilir. Histidin histamin reseptörüne bağlandığı ve mide asidi salgılanmasında rol oynadığı bilinmektedir. Azalmış histamin üretimi, protein sindirimini azalmasına neden olabilir (24).

Yaptığımız çalışmada akut pankreatitli hastaların serum amino asit profilindeki amino asitlerin 2-aminoadipik asit, 2-aminobutrik asit, aspartik asit, glisin, valin ve karnozin amino asitlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı ($p<0.05$: Tablo 1), bu değişiklikler, enflamatuar olgular ve organ fonksiyonlarına bağlı olabilir.

Çalışmamızda akut pankreatitli hastaların serum aromatik amino asit profilindeki amino asitlerin fenil alanin, tirozin ve triptofan amino asitlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düştüğü ($p<0.05$: Tablo 1) görülmektedir. Serum amino asitlerin konsantrasyonundaki bu anlamlı düşüş özellikle aromatik ve esansiyel amino asitler, ekzokrin nedeniyle proteinin yetersiz sindirime neden olur. Pankreas proteazları arasında kimotripsin peptid bağlarının hidrolizini katalize eder ve böylece fenilalaninin tirozine dönüşümünü fenilalanin hidroksilaz aktivitesi ile gerçekleştirir. Buda yetersiz beslenmesinin etkileri ile dengelenebilir (25). Amino asitler önemli substratlardır; protein sentezi, glikoz ve üre sentezi, enerji üretimi, biyolojik olarak aktif maddelerin sentezi, nitrik oksit, katekolaminler, tiroid hormonları, kreatinin ve karnitin özel metabolik ve düzenleyici işlevleri, sinaptik bakım, insülin ve glukagon sekresyonunun düzenlenmesi gibi önemli fonksiyonları vardır (16,26). Bazı amino asitler sinyal molekülleri ve gen ekspresyonunun düzenleyicisidir. Böylece, amino asit konsantrasyonu insan sağlığının korunması için gereklidir.

Standart 20 aminoasit arasında sülfür molekülü içeren aminoasitlerden sistein ve metiyonin. Metiyonin'in türevi olan S-adenozil metiyonin, bir çok enzimatik reaksiyonlarda yer alan metil grubu vericisidir. Sistein, karnitin ve taurin sentezinde özellikle metiyonin, transsülfürasyon reaksiyonlarında önemli yer tutar. Fosfolipidlerin ve özellikle fosfatidilkolin sentezinde rol oynar. Metiyoninin dönüşümündeki mekanizmalarda bir çok patolojik hastalıklara akut pankreatit gibi hastalıklara neden olabilir. Yapılan çalışmalarda, genetik ve çevresel değişikliklerin ve yüksek metabolizma hızının bir sonucu olarak hücre içi reaktif oksijen türlerinin (ROS) artığı gösterilmiştir. Bu yüksek ROS seviyeleri, oksidatif strese doğrudan katkıda bulunur. Yüksek ROS seviyelerini dengelemek için, enflamatuar hücreleri indirgenmiş GSH formunun korunması yoluyla kısmen indirgen eşdeğerlerin üretimini arttırır (11,16). Sistin, GSH'nin yapı taşlarından biri olduğu için, GSH'nin yüksek üretimi, endojen sistin kaynaklarını tüketebilir buda artışa neden olur (28). Yaptığımız çalışmada akut pankreatitli hastaların serum amino asit profilindeki amino asitlerin sistin, tironin, izolösün, ortofosforil ve ortofosforil etanol amin amino asitlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düştüğü ($p<0.05$: Tablo 1) göstermektedir, serum amino asitlerin konsantrasyonundaki bu anlamlı düşüş özellikle lizozomal amino asit konsantrasyonundaki azalmasıyla ortaya çıkmaktadır. Sindirim aktivitesi enzimlerinin azalmasıyla sindirim bozukluğu ortaya çıkar. Akut pankreatit genellikle gıda alımının azalması nedeniyle kilo kaybına neden olur ve sindirim bozukluğu proteinlerin, lipitler ve karbonhidratlar buda yetersiz beslenme komplikasyonları oluşumuna neden olur (1,3,11). Yapılan çalışmalarda, beslenme parametresinin önemli olduğunu ve proteince yetersiz beslenmesinin azalması serum amino asit konsantrasyonları ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (27).

Amino asitlerin serum konsantrasyonunu etkileyen başka bir mekanizma, iskelet kasi proteininin katabolizmasının artması olabilir. Enflamatuar bir hastalık olan Akut pankreatit,

bazen kas proteinini anabolizmadan katabolizmaya kaydırabilir. Ayrıca iskeletin katabolizmasında kas proteinin artmasında rol oynayabilir, buda serum konsantrasyonundaki azalmaya ve proteinin yetersiz sindirimine neden olur. Bunun dengelenmesi kastan salınan amino asitler yardımı ile olabilmektedir (18,27).

Yaptığımız çalışmada akut pankreatitli hastaların serum amino asit profilindeki amino asitlerin alanin, cysteine, tirozin ve *izolösin* seviyelerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düştüğü saptandı ($P<0.05$; Tablo 1). Akut pankreatitli hastaların amino asit seviyelerinin azalmasının nedeni birikmiş metabolitler, enfeksiyon, sistem tutulumu nedeniyle ilerlemiş durumlarda solunum yolu tıkanıklığı, hastaların yaşam kalitesinin bozulması gibi faktörlere bağlıdır ve bu faktörlerin ortadan kaldırılıp tedavi edilmesi gerekmektedir (18,29).

Akut pankreatit, pankreas enzimlerinin özellikle parankim hücrelerinin içine girmesi ve hücre içerisinde aktive olması glandın sindirimi sonucu oluşan bakteriyel olmayan akut enflamasyondur (1). Sağlıklı insanlarda aminoasit dengesinin normal olması, metabolik değişiklikler, ve bir çok metabolik ve kronik hastalıklar ile değiştiği öne sürülmüştür (6). Fizyolojik aminoasit konsantrasyonları organların fonksiyonuna bağlıdır ancak patolojik hastalıklarda değişiklik gösterebilir. Son yıllarda, aminoasit profillemesi tıp biliminde metabolik hastalıklar, akut pankreatit hastalarda bir potansiyel belirteç olarak kullanılabilir. Bazı çalışmalarda diyet proteinleri ve aminoasitler pankreas fonksiyonunu düzenleyebilirliğini göstermiştir (30). Pankreas enflamasyonuna neden olan proteolitik enzimleri düşünülse de inaktif olan bu enzimlerin pankreas dokusu içersine sızar ve aktive olması çalışma konusudur. Alloizolösin ve losin konsantrasyonlarının artışı doğru bir eğilim de gözlemlendi, ancak farklılıklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($P>0.05$; Tablo 1). Esansiyel amino asitler (lizin, alanin, sistein, izolösin ve treonin aromatik amino asitler (fenil alanin, triptofan, tirozin) gibi seçilmiş amino asitlerin konsantrasyon toplamında önemli bir azalma bulundu ($P<0.05$; Tablo 1). Gama amino bütirik asit; engelleyici nörotransmitterdir, özellikle sinir sisteminde bir çok işleve katılır (29). GABA insanlarda bir beyin iletilicisi ve hayvanlarda ha-periferik nöronal iletilicisidir.

Sonuç

Bazı amino asitlerin azalmış serum konsantrasyonu, muhtemelen protein yetersiz sindiriminden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, yetersiz beslenme ve sistemik kronik enflamasyonun serum amino asitleri üzerindeki etkisi, akut pankreatit seyriinde pankreas ekzokrin yetmezliğinin değerlendirilmesine yardımcı olabileceği ve seçilen amino asitlerin takviyesinin verilmesi görüşündeyiz. Ayrıca protein yetersizliği nedeniyle bazı amino asitlerin serum konsantrasyonundaki azalma, akut pankreatit, seyri sırasında protein yetersiz sindirimine, birkaç amino asidin serum konsantrasyonlarının değişmeden kalmasının, buda bazı seçilmiş amino asitlerin takviyesinin gelişmiş akut pankreatit 'de değerli olabileceğini düşünmekteyiz. Bazı enfeksiyonların kendi yapısına özgü

plazma aminoasit profillerini oluşturma ihtimali bu hastalıkların teşhisi nasıl ve nereden köken aldığı konusunda aminoasitlerin önemli rollerinin olduğu düşündürmüştür.

Etik onam: Bu çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 20/09/2021 tarih ve HRU21.16.19 sayılı karar ile etik onam alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: N.B., A.U.

Literatür Tarama: N.B., M.B.

Tasarım: N.B., A.G., İ.K.

Veri toplama: N.B., O.A.

Analiz ve yorum: N.B., H.E., M.E.

Makale yazımı: N.B., M.B.

Eleştirel incelenmesi: N.B., M.B.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Sternby H, Mahle M, Linder N, Erichson K L, Mean muscle attenuation correlates with severe acute pancreatitis unlike visceral adipose tissue and subcutaneous adipose tissue. *United European Gastroenterol J.* 2019; 7(10):1312–1320.
2. Zheng Z, Ding Y, Xu Qu Y, Cao F, Li F. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management. *Ann Transl Med.* 2021; 9(1): 69.
3. Meher S, Subhadarshan M T, Sasmal P K, t Rathet S. Role of Biomarkers in Diagnosis and Prognostic Evaluation of Acute Pancreatitis. Rakesh Sharma, Bikram Rout, Manoj Kumar Sahu. *J Biomark.* 2015; 519534.
4. Knerr I, Weinhold N, Vockley J, K. Gibson M. Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects. *J Inherit Metab Dis.* Author manuscript; available in PMC 2014 Aug 18. Published in final edited form as: *J Inherit Metab Dis.* 2012; 35(1): 29–40.
5. Lakananurak N, Gramlich L. Nutrition management in acute pancreatitis: Clinical practice consideration. *World J Clin Cases.* 2020 May 6; 8(9): 1561–1573.
6. Shah P A, Mourad M M, Bramhall S R. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management. *J Inflamm Res.* 2018; 11: 77–85.
7. Mayerle J, Sendler M, r Hegyi E, Beyer G. Genetics and pathophysiology of pancreatitis. *Gastroenterology.* Author manuscript; available in PMC 2020, Published in final edited form as: *Gastroenterology.* 2019; 156(7): 1951–1968.e1.
8. Noel P, Patel K, Durgampudi C, Trivedi R N, C de Oliveira. Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections. *Et al. Gut.* 2016; 65(1): 100–111.
9. Gunn IR, Faye S, Clavron MG. Prospective evaluation of urinary amylase test strip. *Lancet* 1986; 11: 51-62. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr; 2017(4): CD012010;
10. Wong ECC, Burch AW, Rosenblum JL, Ladenson LH, Score MG. The clinical chemistry laboratory and pancreatitis. *ClinChem* 1993; 39: 234-243.
11. Zheng Z, Ding YX, Xu Qu Y, Cao F, L Fei. A narrative review of the mechanism of acute pancreatitis and recent advances in

- its clinical management *Ann Transl Med.* 2021; 13(3): 833–852.
12. Kleinhans H, Mann O, Schurr P G, T J Kaifi et al., Oxygen radical formation does not have an impact in the treatment of severe acute experimental pancreatitis using free cellular hemoglobin. *World J Gastroenterol.* 2006;14; 12(18): 2https:// doi: 10.3748/wjg.v12.i18.2914PMCID.
 13. Liang X-Y, Jia T-X, Zhang M. Intestinal bacterial overgrowth in the early stage of severe acute pancreatitis is associated with acute respiratory distress syndrome. *World J Gastroenterol.* 2021; 21; 27(15): 1643–1654.
 14. Meher S, Subhadarshan T M, K S Prakash, Rath S, Sharma R, Rout B, Kumar S M. Role of Biomarkers in Diagnosis and Prognostic Evaluation of Acute Pancreatitis. *J Biomark.* 2015; 2015: 519534. Published online 2015; 5. doi: 10.1155/2015/519534. PMCID: PMC4541003
 15. Rius-Pérez S, Pérez S, Torres-Cuevas I, Martí-Andrés P, Taléns-Visconti R, Paradelo A, Guerrero L, et al. Blockade of the trans-sulfuration pathway in acute pancreatitis due to nitration of cystathionine β -synthase. *Redox Biol.* 2020; 28: 101324. Published online 2019 Sep 8. doi: 10.1016/j.redox.2019.101324. PMCID: PMC6811996
 16. JY Kyung, Kim H. A Mini-Review on the Effect of Docosahexaenoic Acid (DHA) on Cerulein-Induced and Hypertriglyceridemic Acute Pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(11): 2239.
 17. Zhang X, Jin T, Shi N, Yao L, Yang X, Han C, et al. Mechanisms of Pancreatic Injury Induced by Basic Amino Acids Differ Between L-Arginine, L-Ornithine, and L-Histidine. *Front Physiol.* 2018; 9: 1922.
 18. Li J, Luo S, Tan C, Shi T, Wang Y, Wang H. Hyperhomocysteinemia Associated with Multiple Organ Failure in Acute Pancreatitis Patients. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 6960497.
 19. Zhang X, Jin T, Shi N, Yao L, Yang X, Han C, et al. Mechanisms of Pancreatic Injury Induced by Basic Amino Acids Differ Between L-Arginine, L-Ornithine, and L-Histidine *Front Physiol.* 2018;https:// doi: 10.3389/fphys.2018.01922. PMCID: PMC6341295.
 20. H. Rinderknecht, I. G. Renner, C. Carmack. Trypsinogen variants in pancreatic juice of healthy volunteers, chronic alcoholics, and patients with pancreatitis and cancer of the pancreas. *Gut.* 1979; 20(10): 886–891. https:// doi: 10.1136/gut.20.10.886.
 21. Vadlakonda L, Indracanti M, Kalangi S K, Gayatri M, et al. The Role of Pi, Glutamine and the Essential Amino Acids in Modulating the Metabolism in Diabetes and Cancer. *J Diabetes Metab Disord.* 2020; 19(2): 1731–1775. https:// doi: 10.1007/s40200-020-00566-5.
 22. Garib R, Garla P, Torrinhas RS., Moretti Ana IS. Effect of Previous High Glutamine Infusion on Inflammatory Mediators and Mortality in an Acute Pancreatitis Model. *Mediators Inflamm.* 2016; online 2016. https:// doi: 10.1155/2016/4261419.
 23. Pan L-L, Li J, Shamoan M, Bhatia M, Sun J. Recent Advances on Nutrition in Treatment of Acute Pancreatitis. *Front Immunol.* 2017; 8: 762.
 24. Minowa K, Suzuki M, Fujimura J, Saito M, Koh K, Kikuchi A, et al. L-Asparaginase-Induced Pancreatic Injury is Associated with an Imbalance in Plasma Amino Acid Levels. *Drugs R D.* 2012 Jun; 12(2): 49–55.
 25. Adrych K, Smoczynski M, Stojek M, Sledzinski T, Slominska E, Goyke E, et al. Decreased serum essential and aromatic acid in patients with chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2010;16(35):4422–4. 21; 16(35): 4422–4427. https:// doi: 10.3748/wjg.v16.i35.4422.
 26. Zhang X, Jin T, Shi N, Yao L. Mechanisms of Pancreatic Injury Induced by Basic Amino Acids Differ Between L-Arginine, L-Ornithine, and L-Histidine *Front Physiol.* 2018; 9: 1922.
 27. Ren Y-F, Wang M-Z, Bi J-B, Zhang J, Zhang L, Liu W-M, et al. Irisin attenuates intestinal injury, oxidative and endoplasmic reticulum stress in mice with L-arginine-induced acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2019; 7; 25(45): 6653–6667.
 28. Ramírez-Zamora S, Méndez-Rodríguez L M, Olguín-Martínez M, Sánchez-Sevilla L, Increased Erythrocytes By-Products of Arginine Catabolism Are Associated with Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One.* 2013; 8(6): e66823.
 29. Urbano F, Bugliani M, Filippello A, Scamporrino A. Atorvastatin but Not Pravastatin Impairs Mitochondrial Function in Human Pancreatic Islets and Rat β -Cells. Direct Effect of Oxidative Stress. *Sci Rep.* 2017; https:// doi: 10.1038/s41598-017-11070-x. *Sci Rep.* 2020; 10: 22034.
 30. Nagao S, Taguchi K, Sakai H, Yamasaki K, Watanabe H, Otagiri M, et al. Carbon monoxide-bound hemoglobin vesicles ameliorate multiorgan injuries induced by severe acute pancreatitis in mice by their anti-inflammatory and antioxidant properties. *Int J Nanomedicine.* 2016; 11: 5611–5620.
 31. Hobbs P M, Johnson G W, Graham Y D. Management of pain in chronic pancreatitis with emphasis on exogenous pancreatic enzymes. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7(3):370–386. https:// doi: 10.4292/wjgpt.v7.i3.370.
 32. Lugea A, Waldron R T, Olga AM, Shalbuueva N, Deng N, S Hsin-Yuan et al. Human Pancreatic Acinar Cells: Proteomic Characterization, Physiologic Responses, and Organellar Disorder in ex Vivo Pancreatitis. *Am J Pathol. Am J Pathol.* 2017; 187(12): 2726–2743. https:// doi: 10.1016/j.ajpath.2017.08.01.

The Effect of the Covid-19 Pandemic on the Number of Cultures Sent to the Microbiology Laboratory

Covid-19 Pandemisinin Mikrobiyoloji Laboratuvarına Gönderilen Kültür Sayısına Etkisi

Mehtap KOPARAL¹ , Sadık AKGÜN² 

¹ Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Adiyaman University, Adiyaman, TÜRKİYE

² Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Adiyaman University, Adiyaman, TÜRKİYE

Abstract

Background: We evaluated the number of ear, nose, throat, phlegm, and wound-site culture samples sent to the Medical Microbiological Laboratory at a University Hospital in Turkey before and during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic.

Materials and Methods: In this study, 2662 cultures sent to the Laboratory in 2019, 2020, and 2021 were evaluated. The culture samples were categorised by type and year, and the changes over time were assessed.

Results: Of the patients, 1277 (48%) and 1385 (52%) were female and male, respectively. The average of age of the female and male patients was 58.06 and 57.71 years, respectively. The number of cultures differed significantly among 2019, 2020, and 2021 ($p < 0.05$). The numbers of phlegm, wound site, nose, ear, and throat cultures differed significantly among the years ($p < 0.05$). The numbers of wound, sputum, and ear cultures decreased after 2019, and those of nasal and throat cultures increased in 2020 and 2021.

Conclusions: The COVID-19 pandemic altered the number of cultures being sent to the Laboratory.

Key Words: COVID-19, pandemic, culture, laboratory

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı Covid-19 pandemisi sürecinde Türkiye’de bir Üniversite Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kulak, burun, boğaz, balgam, yara yeri kültürü numunelerindeki değişikliği pandemi öncesi dönem, pandeminin ilk tespit edildiği yıl ve takip eden süredeki sayısal değişikliğini saptayıp, bu yılları karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod: Bu amaçla 2019,2020 ve 2021 yıllarında Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 2662 kültür değerlendirildi. Bu kültürler, numune çeşitliliğine ve yıllara göre katagorize edilerek yıllar arasındaki değişim karşılaştırıldı.

Bulgular: Bunların 1277’si (%48) kadın, 1385’i (%52) erkek hastaydı. Kadın hastaların yaş ortalamaları 58,06 erkek hastaların yaş ortalamaları 57,71 idi. Kültür sayısal veri olarak 2019 yılı ile 2020 ve 2021 yılları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Balgam, yara yeri, burun, kulak, boğaz kültüründe de yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.05$). 2019 yılından sonra yara, balgam ve kulak kültürleri azalmış, pandemi yıllarında ise burun ve boğaz kültürlerinde artış olmuştur (2020,2021).

Sonuç: Çalışmamız Covid-19 pandemisinin hastalıkların insidansında dolaylı olarak değişikliğe neden olduğunu laboratuvara gelen kültür sayılarındaki anlamlı değişiklik ile saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Covid-19, Pandemi, Kültür, Laboratuvar

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Mehtap KOPARAL

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Adiyaman University, Adiyaman, TÜRKİYE

E-mail: drmehtapkoparal@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 24.03.2022

Accepted / Kabul tarihi: 11.05.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1092506

Introduction

The World Health Organization (WHO) defines *pandemic* as the worldwide spread of a new disease. In December 2019, an increase in pneumonia cases of unknown aetiology was detected in Wuhan, People's Republic of China. On January 7, 2020, those cases were found to be caused by a new coronavirus, which was subsequently designated severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). The WHO named the disease *coronavirus disease 2019* (COVID-19) on February 11, 2020. COVID-19 started to spread in Europe in January and a pandemic was declared by the WHO on March 11, 2020 (1).

Clinical, laboratory, and radiological findings can trigger suspicion of COVID-19, but the final diagnosis is made by polymerase chain reaction (PCR) detection of SARS-CoV-2 RNA (2,3).

The pandemic changed the normal course of life. Although the number of patients presenting to hospital was increased by COVID-19, postponement of non-urgent elective procedures decreased the number of patients in some departments. Because COVID-19 first affects the upper respiratory tract and subsequently the lower respiratory tract, the Otorhinolaryngology Department saw an increasing number of patients during the COVID-19 pandemic (4,5). We evaluated the effect of the COVID-19 pandemic on the number of ear, nose, throat, phlegm, and wound site culture samples sent to our Medical Microbiology Laboratory (Adiyaman University, Adiyaman, Turkey).

Materials and Methods

We evaluated the effect of masking, social distancing, and movement restrictions on the incidence of other diseases transmitted via droplets, according to the number of laboratory samples. The study was approved by the Local Ethics Committee of Adiyaman University (Date: 16/02/2022, decision number 2022/19).

Patients from whom phlegm, nose, ear, throat, and wound culture samples were taken in 2019, 2020, and 2021 were identified in the database of the University Training and Research Hospital. The clinical and demographic data of the patients were recorded according to age and sex.

Statistical methods

A statistical analysis was performed using SPSS v. 21 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Continuous data are presented as minima, maxima, medians, and means; categorical variables are given as frequencies and percentages. The chi-squared test was used as appropriate. A value of $p < 0.05$ was taken to indicate statistical significance.

Results

The Medical Microbiology Laboratory of our hospital received 2662 wound site, phlegm, nose, ear, and throat culture samples from 2019 to 2021. Of them, 1277 (48%) and 1385 (52%) were from female and male patients, respectively. The average of age of those female and male patients was 58.06 and

57.71 years, respectively. The numbers of culture samples are listed in Table 1. The number of wound site cultures was 855 in 2019, 53 in 2020, and 82 in 2021. The number in 2019 was significantly higher than in 2020 and 2021. Similarly, the number of phlegm cultures was 678 in 2019, 377 in 2020, and 367 in 2021. The number in 2019 was significantly higher than in 2020 and 2021. The number of nose cultures was 4 in 2019, 36 in 2020, and 26 in 2021. The number in 2019 was significantly smaller than in 2020 and 2021 ($p < 0.05$). The number of ear cultures was 21 in 2019, 1 in 2020, and 3 in 2021. The number in 2019 was significantly higher than in 2020 and 2021 ($p < 0.05$). The number of throat cultures was 30 in 2019, 90 in 2020, and 39 in 2021. The number in 2019 was significantly smaller than in 2020 and 2021 ($p < 0.05$).

Table 1. Distribution of wound site, sputum, ear, nose, throat culture numbers and percentage by years

	2019 n (%)	2020 n (%)	2021 n (%)	P value
Wound culture	855 (53.84%)	53 (9.51%)	82 (15.86%)	p<0.05
Sputum culture	678 (42.69%)	377 (67.68%)	367 (70.98%)	p<0.05
Nasal culture	4 (0.25%)	36 (6.46%)	26 (5.02%)	p<0.05
Ear culture	21 (1.32%)	1 (0.17%)	3 (0.58%)	p<0.05
Throat culture	30 (1.88%)	90 (16.15%)	39 (7.54%)	p<0.05
Total	1588	557	517	

Discussion

Researchers have investigated the laboratory parameters useful for follow-up and risk classification for mortality due to COVID-19, including nose, throat, and phlegm cultures (6). However, the number of samples being sent to microbiological laboratories for the diagnosis and follow-up of Covid-19 patients is large.

Most wound infections are hospital-acquired (7). Culture and antibiogram evaluations increase the success rate and decrease the cost of treating wound-site infections. By controlling antibiotic use, these procedures can also prevent the spread of resistant bacteria.

Microbiological examinations are hampered by difficulty in identifying the causative microorganisms in infected wounds. Clinical samples should be obtained as aseptically as possible because the report of the microbiological laboratory is important for treatment decision-making (8,9). During the COVID-19 pandemic, patients receiving long-term intensive care unit treatment and patients with oxygen saturation problems often experienced adverse events such as pressure sores. Yu *et al.* (10) evaluated 16 studies with 7696 participants from seven countries. There were two main types of pressure injuries related to COVID-19: pressure injuries caused by protective equipment (masks, goggles, or face shields) and those caused by being in the prone position during pressure therapy. Nonetheless, the number of nosocomial

wound infections has decreased during the pandemic, as indicated by the decrease in the number of elective surgeries and postoperative hospitalisation duration, and the decrease in the number of patients hospitalised in intensive care units for conditions other than COVID-19. Indeed, the number of wound site cultures decreased during the COVID-19 pandemic. Phlegm culture is important for diagnosis and follow-up for monitoring the airway flora of patients with lower respiratory tract infections and detecting potentially pathogenic microorganisms.

The use of antibiotics active against the causative agent decreases the annual number of attacks and the hospitalisation frequency and duration in bronchiectasis and chronic obstructive pulmonary disease, and it increases the quality of life and respiratory function of patients (11,12). Shafran *et al.* (13) evaluated the causes of bacterial infection secondary to COVID-19. Patients with COVID-19 had a higher bacterial infection rate (12.6% vs. 8.7%), a longer interval from admission to detection of a bacterial infection (4 [1–8] and 1 [1–3] days), and a higher rate of late (48 h after admission) infection with Gram-positive bacteria (28% vs. 9.5%) than those with influenza. However, we believe that social distancing, mask wearing, suspension of schools, and following hygiene rules decreased the risk of infection, reducing the number of intensive care unit admissions due to respiratory diseases. Postponing elective operations decreased the number of postoperative hospitalisations and so also the number of nosocomial infections. The result was a smaller number of samples received by the Medical Microbiology Laboratory. There was a significant decrease in the number of phlegm cultures during the pandemic. Graciano *et al.* (14) reported an approximately 70% decrease in admissions to intensive care units during the pandemic.

COVID-19 primarily affects the upper respiratory tract, explaining the significant increase in the number of nose and throat cultures during the pandemic (15,16). The significant decrease in the number of ear cultures during the pandemic was a result of avoidance of ear infection risks (*e.g.*, swimming pools).

Conclusion

COVID-19 does not only affect the respiratory system; it indirectly affects other organs. The number of culture samples sent to our Medical Microbiology Laboratory changed significantly during the COVID-19 pandemic, suggesting effects on the incidence rates of other infectious diseases.

Limitations

This study was limited by being restricted geographically. For this reason, a larger multicentre study is needed.

Ethical Approval: This study was approved by the Non-interventional Ethics Committee of Adiyaman University (Date: 16/02/2022, Decision number: 2022/19).

Author Contributions:

Concept: M.K., S.A.

Literature Review: M.K.

Design : M.K., S.A.

Data acquisition: S.A.

Analysis and interpretation: M.K., S.A.

Writing manuscript: M.K.

Critical revision of manuscript: M.K., S.A.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Demirbilek Y, Pehlivanürk G, Özgüler ZÖ, Alp Meşe E. COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey. *Turk J Med Sci* 2020; 50(SI-1): 489-94.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
- Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M *et al.* COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm* 2021; 18(3): 754-71.
- Güner R, Hasanoğlu I, Aktaş F. COVID-19: Prevention and control measures in community. *Turk J Med Sci* 2020; 50(SI-1): 571-7.
- Khan S, Priti S, Ankit S. Bacteria Etiological Agents Causing Lower Respiratory Tract Infections and Their Resistance Patterns. *Iran Biomed J* 2015; 19(4): 240-6.
- Henry BM, Santos de Oliveira MH, Benoit S, Plebania M, Lippia G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(7): 1021-8.
- Spelman DW. 2: Hospital-acquired infections. *Med J Aust* 2002; 176(6): 286-91.
- Barie PS, Eachempati SR. Surgical site infections. *Surg Clin North Am* 2005; 85(6): 1115-35.
- Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(2): 244-69.
- Yu JN, Wu BB, Feng LP, Chen HL. COVID-19 related pressure injuries in patients and personnel: A systematic review. *J Tissue Viability* 2021; 30(3): 283-90.
- Evans DJ, Bara AI, Greenstone M. Prolonged antibiotics for purulent bronchiectasis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD001392.
- Cymbala AA, Edmonds LC, Bauer MA, Jederlinic PJ, May JJ, Vivotry JM *et al.* The disease modifying effects of twice weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treat Respir Med* 2005; 4(2): 117-22.
- Shafran N, Shafran I, Ben-Zvi H, Sofer S, Sheena S, Krause I *et al.* Secondary bacterial infection in COVID-19 patients is a stronger predictor for death compared to influenza patients. *Sci Rep* 2021; 11(1): 12703.
- Graciano AL, Bhutta AT, Custer JW. Reduction in paediatric intensive care admissions during COVID-19 lockdown in Maryland, USA. *BMJ Paediatr Open* 2020; 4(1): e000876.
- Williams A, Branscome H, Khatkar P, Mensah GA, Sharif SA, Pinto DO *et al.* A comprehensive review of COVID-19 biology, diagnostics, therapeutics, and disease impacting the central nervous system. *J Neurovirol* 2021; 27(5): 667-90.
- Kayhan S, Kozan H. Kritik COVID-19 Hastalarında C-Reaktif Protein/Albumin Oranının Prediktif Rolü. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2021; 18(3): 361-4.

Diyabetik Nefropatili Hastalarda Paraoksonaz 1 Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması

Investigation of Paraoxonase 1 Gene Polymorphisms In Patients With Diabetic Nephropathy

Feridun AKKAFA¹ , Oğuzhan KENGER¹ , Mehmet Ali EREN² 

¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Bu çalışmada, Paraoksonaz 1 geni kodlanan bölge Q192R ve L55M polimorfizmleri ile Tip2 Diyabetli hastalarda Diyabetik Nefropati gelişimi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve metod: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniklerine başvuran; Tip2 Diyabetli 50 hasta, Diyabetik Nefropatili 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grupları çalışmaya alındı. Alınan periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldı. Polimeraz zincir reaksiyonu ile elde edilen ürünler restriksiyon enzimleri AlwI ve Hin1II ile kesildi. Elde edilen ürünler agaroz jelde yürütüldü. UV görüntüleme ile polimorfizm genotiplenmesi yapıldı.

Bulgular: Paraoksonaz 1 geni Q192R (584A>G) polimorfizmini genotip dağılımı: Tip 2 Diyabet hasta grubunda; QQ %58, QR %32 ve RR %10 bulundu. Diyabetik Nefropati grubunda; QQ %52, QR %42 ve RR %6 bulundu. Sağlıklı kontrol grubunda; QQ %62, QR %30 ve RR %8 bulundu. Gruplar arasında genotip frekansları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Paraoksonaz 1 geni L55M (172T/A) polimorfizminin genotip dağılımı: Tip 2 Diyabet hasta grubunda LL %48, LM %32 ve MM %20 bulundu. Diyabetik Nefropati grubunda; LL %68, LM %26 ve MM %6 bulundu. Sağlıklı kontrol grubunda; LL %42, LM %42 ve MM %16 bulundu. Gruplar arasında genotip dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). M allel frekansının Tip 2 Diyabetli ve Diyabetik Nefropati'li grupta istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.011$).

Sonuç: Bulgularımıza göre, Paraoksonaz 1 L55M allel frekansının, Tip2 Diyabet ve Diyabetik Nefropati hasta grubunda anlamlı çıkması, Paraoksonaz 1 L55M polimorfizminin bu hastalıkların gelişiminde risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Paraoksonaz 1 geni Q192R ve L55M polimorfizmlerinin, Tip 2 Diyabet hastalarında Diyabetik Nefropatiye yakalanma riski ile ilişkili olmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: PON1, Tip2 Diabetes Mellitus, Diyabetik Nefropati, Polimorfizm

Abstract

Background: In this study, it was aimed to investigate the relationship between Q192R and L55M polymorphisms in the region encoding the Paraoxonase 1 (PON1) gene and the development of Diabetic Nephropathy in patients with Type 2 Diabetes.

Materials and Methods: Applying to Harran University Medical Faculty Endocrinology Department polyclinics; 50 patients with Type 2 Diabetes, 50 patients with Diabetic Nephropathy and 50 healthy controls groups were included in the study. DNA isolation was performed from peripheral blood samples. The products obtained by polymerase chain reaction were cut with the restriction enzymes AlwI and Hin1II. The obtained products were run on an agarose gel. Polymorphism genotyping was performed by UV imaging.

he study was planned as descriptive cross-sectional. The attitudes of the students studying at the Faculty of medicine towards scientific research were questioned. In the study, the "Attitude Scale Towards Scientific Research" was used.

Results: The genotype distribution of the paraoxonase 1 gene Q192R (584A/G) polymorphism: It was found QQ 58%, QR 32%, and RR 10% in Type 2 Diabetes patient group. It was found QQ 52%, QR 42%, and RR 6% in Diabetic Nephropathy group. It was found QQ 62%, QR 30%, and RR 8% in healthy control group. There was no statistically significant difference between the groups in terms of genotype frequencies ($p>0.05$). Genotype distribution of Paraoxonase 1 gene L55M (172T/A) polymorphism: It was found LL 48%, LM 32%, and MM 20% in Type 2 Diabetes patient group. It was found LL 68%, LM 26%, and MM 6% in Diabetic Nephropathy group. It was found LL 42%, LM 42%, and MM 16% in healthy control group. There was no statistically significant difference between the groups in terms of genotype frequencies ($p>0.05$). M allele frequency was found to be statistically significant in Type 2 Diabetes and Diabetic Nephropathy groups ($p=0.007$, $p=0.011$, respectively).

Conclusions: According to our findings, the fact that Paraoxonase 1 L55M allele frequency was significant in Type 2 Diabetes and Diabetic Nephropathy patient groups suggests that Paraoxonase 1 L55M polymorphism may be a risk factor in the development of these diseases. Paraoxonase 1 gene Q192R and L55M polymorphisms were not associated with the risk of developing Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes patients.

Keywords: PON1, Type2 Diabetes Mellitus, Diabetic Nephropathy, Polymorphism

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Feridun AKKAFA

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Osmanbey kampüsü,
Şanlıurfa-Mardin Karayolu Üzeri 18.Km
Şanlıurfa,TÜRKİYE

E-mail: aferidun@harran.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 07.07.2022

Kabul tarihi / Accepted: 22.07.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1142132

Giriş

Diabetes Mellitus (DM); insülinin genom kaynaklı eksikliği veya fonksiyonel bozukluğu ile karakterize olan, organizmanın karbohidrat, yağ, protein gibi biyomolekül metabolizmasında hasar oluşturan bir hastalıktır (1,2,3). DM; hiperglisemi, mikrovasküler ve makrovasküler birçok komplikasyona sebep olmaktadır. Dünyada morbidite ve mortalite oranının oldukça yüksek seyrettiği kronik metabolik hastalıklar grubunun önemli bir üyesidir (4,5). Diyabet, gelişim sürecine bağlı olarak genellikle nefropati, retinopati, nöropati ve ateroskleroz gibi çeşitli komplikasyonlara ve fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır (6).

Diyabetik Nefropati (DN), DM'un kronik mikrovasküler komplikasyonlarından biri olup, Son Dönem Böbrek Yetmezliği (SDBY) gelişimin en önemli etkenidir. DM'nin Tip 2 türü daha yaygın bir şekilde görüldüğünden, DN vakalarının çoğu Tip 2 diyabet ile ilişkilidir. Dünyada genellikle Tip 2 Diyabet ile birlikte daha sık seyreden DN; Tip 2 diyabetin morbidite ve mortalitesinde büyük rol oynamaktadır. DN, normalde kanda olması gereken proteinin idrarla atılma oranının fazla olduğunu gösteren proteinüri ile kendini gösterir. DN sürecinde rutin seyreden proteinüri ve kanda üre-kreatin yüksekliği, mikroalbuminüriyi beraberinde getirmektedir (7,8,9) Vücuttaki sıvı homeostazı ve kan akış düzenlilikleri, inflammatuar ve metabolik fonksiyonlardaki defektler DN gelişiminin temelinde yatan nedenlerdir. Hiperglisemi olgularında sitokin, büyüme faktörleri ve kemokinlerin ekspresyonundaki artış diyabette mikrovasküler seviyede komplikasyonların baş göstermesine sebep olmaktadır. Diyabetli bireylerde 3-6 aylık sürede yapılan üç idrar tetkikinin en az ikisinde, hastanın albüminüri değerleri mg/24 saat bazında >300 veya µg/dk bazında >200 çıkması ile DN tanısı konulmaktadır (10).

Paraoksonase (PON) gen ailesi, 7 nolu kromozom üzerinde yer alır ve PON1, PON2, PON3 genlerinden oluşur. Paraoksonaz 1 (PON1) geni; 7q21.3'de lokalize olup özellikle karaciğer dokusunda eksprese olur. PON1 karaciğerde sentezlenip seruma salgılanan, toksik metabolitlerden paraoksonun hidrolizinden sorumlu, yüksek yoğunluktaki lipoproteine (HDL) bağlı bir esterazdır. Aynı zamanda LDL'yi lipid peroksidlerinin oksidatif hasarından koruyan antioksidan ve anti-inflamatuar bir enzimdir. Kalsiyum (Ca) bağımlı olup antiaterojenik ve antioksidan özelliği olan bir enzim olması nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, sepsis, alzheimer ve parkinson gibi pek çok hastalığın gelişmesine karşı koruyucu rol oynayabileceği düşünülmektedir. PON1, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) oksidatif modifikasyonuna karşı ve aterosklerotik süreçleri önlemede önemli bir rol oynamaktadır. Kolesterol taşınmasında rol oynayarak periferik dokular üzerinde kolesterol birikimine engel olur. (11,12,13).

PON1'deki enzimatik aktivite bireysel farklılıklar göstermektedir. PON1 aktivitesinde gerçekleşen değişimlerden, proteini eksprese eden gen lokusundaki polimorfizmler sorumlu tutulmaktadır. PON1 geni kodlanan bölgede lokalize

iki aminoasitteki değişimler serum PON1 aktivitesini doğrudan etkilemektedir. Bu değişiklikler 55. kodonda Leu → Met, 192. Kodonda ise Gln → Arg değişimi olarak kaydedilmiştir. (14,-16).

Bu çalışmada, Paraoksonaz 1 geni kodlanan bölge Q192R ve L55M polimorfizmlerinin Tip2 Diyabetli hastalarda Diyabetik Nefropati gelişimi ile ilişkileri incelendi.

Materyal ve Metod

Çalışma grupları

Şanlıurfa Harran Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji Poliklinikliğine başvuran, benzer yaş aralığında, farklı cinsiyetlerde ve 18 yaş üzeri bireylerden oluşturuldu. *Tip 2 DM hasta grubu:* Endokrinoloji poliklinikliğinde American Diabetes Association (ADA) kriterlerine göre Tip 2 DM tanısı konmuş ve tedavisi devam eden çalışmaya onay vermiş 18 yaş üstü 50 hastadan oluşturuldu.

DN hasta grubu: Daha önce Endokrinoloji poliklinikliğinde Tip 2 DM tanısı konmuş, idrar mikroalbumin/kreatin oranı ≥30 mg/gün üzeri olan çalışmaya onay vermiş 18 yaş üstü 50 hastadan oluşturuldu. *Kontrol Grubu:* Tip 2 DM tanısı ve nefropati tanısı konmamış, 18 yaş üstü çalışmaya onay vermiş 50 kişiden oluşturuldu. Bilinen malignitesi olanlar, DN dışında nefropatisi olanlar, gebeliği olanlar, aşikar kardiyovasküler hastalığı, nörodejeneratif hastalığı olanlar ve diyabetik ayak yarası olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma için, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 08.09.2019 tarih ve 19/09/52 sayılı onay alındı.

Kan alımı ve DNA izolasyonu

Hastalardan alınan 2 cc periferik venöz kan EDTA'lı hemogram tüpüne alındı, kanlar -20 derecede saklandı. DNA izolasyonu, kan örneklerinden K1820-02 katalog numaralı PureLink™ Genomic DNA Mini Kit ile kit protokolü kullanılarak yapıldı (17).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

Q192R polimorfizmi için PZR, 15 µl hacimde yapıldı. 7,5 µl PZR Master Mix(K0171), 0,3 µl forward primer, 0,3 µl reverse primer (Biobasic, Ontario, Canada), 4,9 ddH₂O ve 2 µl genomik DNA kullanıldı. PZR; 95°C'de 5 dk (başlangıç denatürasyonu), 95°C'de 30 sn, 60 °C'de 30 sn, 72 °C'de 45 sn (40 siklus) ve 72°C'de 5 dk. olarak gerçekleştirildi.

L55M polimorfizmi için PZR, 15 µl hacimde yapıldı. 7,5 µl PCR Master Mix(K0171), 0,3 µl forward primer, 0,3 µl reverse primer (Biobasic), 4,9 ddH₂O ve 2 µl genomik DNA kullanıldı. PZR; 95°C'de 5 dk (başlangıç denatürasyonu), 95°C'de 30 sn, 55°C'de 30 sn, 72°C'de 45 sn (40 siklus), 72 °C'de 5 dk olarak gerçekleştirildi.

Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) Analizi

PZR ile çoğaltılan 99 bp uzunluğunda olan 10 µl Q192R DNA'sı 1U AlwI (MBI Fermentas) restriksiyon endonükleaz enzimi ile 6 saat 55°C'de kesim işlemi yapıldıktan sonra

80°C'de 20 dk inkübe edildi. %4'lük agaroz jel elektroforezinde yürütülerek UV altında görüntülendi.

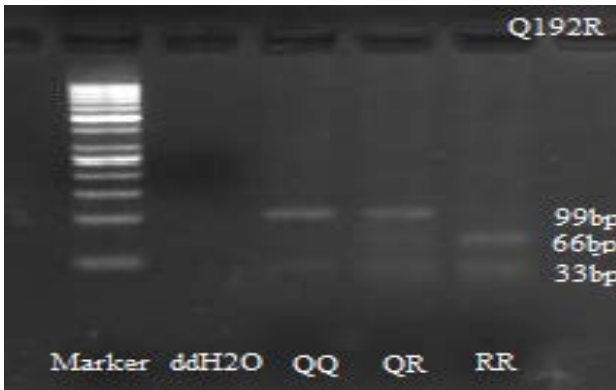
Q192R gen polimorfizmi için; 99 bç'lik PZR ürünü PZR-RFLP ile analiz edildiğinde: jelde 99 bç uzunluğunda tek DNA bandının görülmesi polimorfizmin olmadığını (Wild-tip, Q/Q);

66 ve 33 bç uzunluğunda iki DNA bandının görülmesi homozigot (R/R); 99, 66, 33 bç uzunluğunda üç DNA bandının görülmesi heterozigot (Q/R) polimorfizm olarak değerlendirildi (Şekil 1).

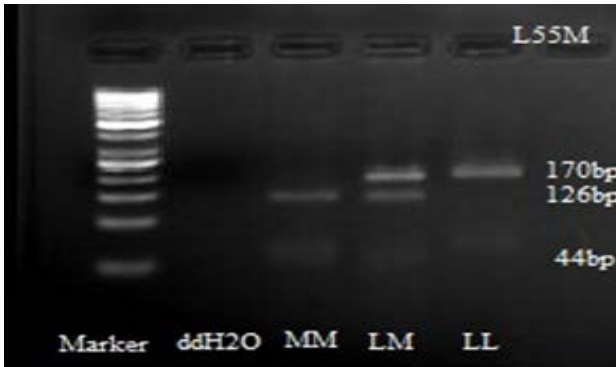
Tablo 1. Çalışmada Kullanılan Primer Dizileri

SNP	Primer Dizisi	Amplifikasyon ürünü
192 Q/R	5'-TATTGTTGCTGTGGACCTGAG-3' (Q192RF5),	99bp
	5'-CACGCTAAACCCAAATACATCTC-3' (Q192RR5)	
55 L/M	5'-GAAGAGTGATGTATAGCCCCAG-3' (L55MF5),	170bp
	5'-TTAATCCAGAGCTAATGAAAGCC-3'(L55MR5)	

SNP: single nucleotide polymorphism.



Şekil 1. PON1 Geni Q192R (rs662 584A>G) AlwI enzimi ile kesilen PZR ürünlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü. 1. birey QQ genotipi, 2. birey QR ve 3. birey RR genotipi. Q alleli 99 bç, R alleli 66 ve 33 bç.



Şekil 2. PON1 Geni rs854560 L55M (172T>A) HinII enzimi ile kesilen PZR ürünlerinin agaroz jel elektroforez görüntüsü. 1. birey MM genotipi, 2. birey LM ve 3. birey LL genotipi. M alleli 170 bç, L alleli 126 ve 44 bç.

PZR ile çoğaltılan 170 bp uzunluğunda olan 10 µl L55M DNA'sı, 2U HinII (MBI Fermantas) restriksiyon endonükleaz ile 5 saat 37°C'de kesim işlemi yapıldıktan sonra 65°C'de 20 dk inkübe edildi ve %2'lik agaroz jel elektroforezinde yürütülerek UV altında görüntülendi. L55M gen polimorfizmi için; 170 baz çifti (bç) uzunluğunda amplifikasyon ürünü HinII ile kesildikten sonra, jelde sadece 170 bç bandın görülmesi polimorfizmin olmadığını (Wild-tip, L/L), 126 ve 44 bç iki DNA bandının görülmesi homozigot polimorfizmi (M/M), 170, 126 ve 44 bç uzunluğunda üç DNA bandının görülmesi heterozigot polimorfizm (L/M) olarak değerlendirildi (Şekil 2).

İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS V25.0 programı kullanıldı. Biyokimyasal veriler ve demografik özellikler Anova testi kullanılarak karşılaştırıldı. Biyokimyasal ve demografik özelliklerin yabanil tip ve mutant allel arasında karşılaştırılması için T testi uygulandı. Allel frekansları ve genotip dağılımları Hardy-Weinberg eşitliği ki-kare testi ile belirlendi. Allel dağılım ve sıklığının gruplar arası farklılıkları da Fisher's exact testi ile değerlendirildi. P <0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma gruplarının demografik özellikleri incelendiğinde; yaş ortalamalarının birbirine yakın olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Ancak hasta gruplarının, sağlıklı gruba arasındaki vücut kitle indeksi (VKİ) karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olduğu görüldü (Tablo 2.). Çalışmaya alınan grupların biyokimyasal verileri de ayrıca istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo3).

Tablo 2. Çalışma Gruplarının Demografik Özellikleri

Değişkenler	T2DM Hastaları	T2DM Nefropati Hastaları	Sağlıklı Kontrol Grubu	P değeri
Örnek Sayısı(n)	50	50	50	
Cinsiyet(E/K)	25/25	24/26	12/38	
Yaş (yıl)	52.06±8.43	50.94±10.75	50.42±11.062	0.712*
VKİ(kg/m ²)	30.97±4.56	29.88±3.75	25.21±1.11	<0.01*

VKİ; Vücut kitle indeksi

Tip2 DM ve sağlıklı kontrol grubundaki PON1 Q192R ve L55M polimorfizminin genotip dağılımı ve allel frekansları karşılaştırıldı. Tip 2 DM ve kontrol grubu arasında genotip dağılımlarının ve R allel frekansının anlamlı olmadığı, M allel frekansının Tip 2 DM'li grupta anlamlı olduğu bulundu ($p=0.007$) (Tablo 4). DN ve sağlıklı kontrol grubundaki PON1

Q192R ve L55M polimorfizminin genotip dağılımı ve allel frekansları karşılaştırıldı. DN ve kontrol grubu arasında genotip dağılımlarının ve R allel frekansının anlamlı olmadığı, M allel frekansının ise DN'li grupta anlamlı olduğu bulundu ($p=0.011$) (Tablo 5).

Tablo 3. Çalışma Gruplarının Biyokimyasal Verileri

Değişkenler	T2DM Hastaları	T2DM Nefropati Hastaları	Sağlıklı Kontrol Grubu	p değeri
Örnek Sayısı(n)	50	50	50	
AKŞ (mg/dl)	167.24±60.11	192.92±90.31	89.84±10.41	<0.01*
HbA1c (%)	9.76±9.51	8.96±2.49	5.14±0.34	<0.01*
Üre (mg/dl)	32.23±15.65	36.52±23.09	27.15±8.57	0.023*
Kreatin (mg/dl)	1.078±1.59	0.993±0.52	0.72±0.196	0.163
Trigliserit (mg/dl)	239.24±235.7	213.36±132.94	146.4±76.87	0.015*
Total Kol. (mg/dl)	192.9±51.48	173.12±44.17	161.14±54.96	0.013*
LDL (mg/dl)	137.53±24.15	86.73±37.20	70.21±29.44	0.051
HDL (mg/dl)	52.66±63.61	40.72±9.91	68.84±44.16	0.009*
eGFR ml/dk	91.22±19.33	84.46±24.73	104.88±20.81	<0.01*
İdrar mikroalbümin (mg/gr)	10.97±14.83	154.76±240.21	-	<0.01*
İdrar Kreatinin (ml/dk)	142.48±95.11	97.78±69.08	-	0.008*

AKŞ: açlık kan şekeri, eGFR: tahmini glomerüler filtreleme oranı, HbA1c: hemoglobinA1c, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein.

Tablo 4. Tip 2 DM ve Kontrol Grubu Q192R ve L55M Genotip Dağılımı ve Allel Frekansları

SNP Genotip/Allel	Tip2 DM (n=50)	Kontrol (n=50)	X ²	OR (%95 CI)	p değeri
Q192R					
Genotip					
QQ	31 (%62,0)	26 (%52,0)	Referans	Referans	Referans
QR	15 (%30,0)	21 (%42,0)	0.091	1.680 (0.973-2.900)	0.069
RR	4 (%8,0)	3 (%6,0)	1.000	0.894 (0.183-4.364)	0.500
Allel					
Q	77 (%77,0)	73 (%73,0)	Referans	Referans	Referans
R	23 (%23,0)	27 (%27,0)	0.427	0.750 (0.177-3.180)	0.624
L55M					
Genotip					
LL	21 (%42,0)	34 (%68,0)	Referans	Referans	Referans
LM	21 (%42,0)	13 (%26,0)	0.139	0.619 (0.350-1.095)	0.139
MM	8 (%16,0)	3 (%6,0)	0.201	0.375 (0.106-1.332)	0.200
Allel					
L	63 (%63,0)	81 (%81,0)	Referans	Referans	Referans
M	37 (%37,0)	19 (%19,0)	0.005*	0.514 (0.318-0.829)	0.007*

X²: Ki-Kare, OR: Odds Ratio, CI: Confidence interval, SNP: single nucleotide polymorphism.

Tablo 5. DN ile Kontrol Grubu Q192R ve L55M Genotip Dağılımı ve Allel Frekansları

SNP Genotip/Allel	DN (n=50)	Kontrol (n=50)	X ²	OR (%95 CI)	p değeri
Q192R					
Genotip					
QQ	29 (%58,0)	26 (%52,0)	Referans	Referans	Referans
QR	16 (%32,0)	21 (%42,0)	0.407	0.762 (0.453-1.280)	0.408
RR	5 (%10,0)	3 (%6,0)	0.543	1.667 (0.421-6.603)	0.715
Allel					
Q	74 (%74,0)	73 (%73,0)	Referans	Referans	Referans
R	26 (%26,0)	27 (%27,0)	0.026*	0.963 (0.607-1.528)	0.500
L55M					
Genotip					
LL	24 (%48,0)	34 (%68,0)	Referans	Referans	Referans
LM	16 (%32,0)	13 (%26,0)	0.068	1.231 (0.663-2.283)	0.068
MM	10 (%20,0)	3 (%6,0)	0.074	3.333 (0.975-11.395)	0.071
Allel					
L	64 (%63,0)	81 (%81,0)	Referans	Referans	Referans
M	36 (%27,0)	19 (%19,0)	0.007*	1.895 (1.170-3.067)	0.011*

X²: Ki-Kare, OR: Odds Ratio, CI: Confidence interval, SNP: single nucleotide polymorphism.

Tip 2 DM hasta grubu ile DN hasta grubu arasında Q192R polimorfik bölgesi için QQ-QR ve QQ-RR genotipleri karşılaştırıldığında (sırasıyla $X^2:0,549-0,748$) QQ (yabanil tip) ile QR (heterozigot mutant) ve RR (homozigot mutant tip) genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.524$, $p=1.000$). Tip2 DM hasta grubu ile DN hasta grubu arasında alleller karşılaştırıldığında; R(mutant) allelinin Tip 2 DM grubu ve DN grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.743$) (Tablo 6). Tip2 DM hasta grubu ile DN hasta grubu arasında L55M polimorfik bölgesi için LL-LM ve LL-MM genotipleri karşılaştırıldığında (sırasıyla $X^2:0,407-0.795$) sonuçların istatistiksel

olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.408$, $p=0.795$). DM hasta grubu ile DN hasta grubu arasında L ve M allelleri karşılaştırıldığında M allelinin Tip 2 DM grubu ve DN grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo 6).

Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik özellikleri ve kan basıncı, sırasıyla QQ; LL; yabanil tip polimorfizm göstermeyen genotipleri ve RR; MM; polimorfizm gösteren genotipleri arasında karşılaştırıldı. Sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Tablo7).

Tablo 6. Tip 2 DM ve DN Hasta Grubu Arasında PON1 Geni Q192R ve L55M Genotip ve Allel Frekansları

SNP Genotip/Allel	Tip2 DM (n=50)	DN (n=50)	X ²	OR (%95 CI)	p değeri
Q192R					
Genotip					
QQ	31 (%62,0)	29 (%58,0)	Referans	Referans	Referans
QR	15 (%30,0)	16 (%32,0)	0.549	1.280(0.705-2.323)	0.524
RR	4 (%8,0)	5 (%10,0)	0.748	1.250(0.356-4.385)	1.000
Allel					
Q	77 (%77,0)	74 (%74,0)	Referans	Referans	Referans
R	23 (%23,0)	26 (%26,0)	0.742	1.130(0.694-1.841)	0.743
L55M					
Genotip					
LL	21 (%42,0)	24 (%48,0)	Referans	Referans	Referans
LM	21 (%42,0)	16 (%32,0)	0.407	0.762(0.453-1.280)	0.408
MM	8 (%16,0)	10 (%20,0)	0.795	1.250(0.538-2.904)	0.795
Allel					
L	63 (%63,0)	64 (%63,0)	Referans	Referans	Referans
M	37 (%37,0)	36 (%27,0)	0.883	0.973(0.675-1.402)	1.000

X²: Ki-Kare, OR: Odds Ratio, CI: Confidence interval, SNP: single nucleotide polymorphism.

Tablo 7. Çalışma Gruplarında Polimorfizm Göstermeyen ve Homozigot Polimorfizm Gösteren Bireyler Arasında Demografik ve klinik verilerin Karşılaştırılması

rs662 (Q192R)									
Genotip (n)	Tip 2 DM			DN			Kontrol		
	QQ	RR	p	QQ	RR	p	QQ	RR	p
Yaş (yıl)	50.97±8.32	57±13,03	0,323	51.17±10.78	49.80±5.26	0,343	49.77±9.76	55±15.62	0.227
VKI (kg/m ²)	31.48±4.92	32,55±4,91	0,560	29.62±3.21	32.12±3.81	0,079	25.24±1.12	25.50±1.08	0,802
SBP (mmHg)	123.55±16.24	112,5±9,57	0,180	124.48±12.70	142±20.49	0,043*	112.30±9.08	116.66±5.77	0.313
DBP (mmHg)	77.42±7.73	72.5±9.57	0,512	78.28±6.58	88±8.36	0,524	75±7.07	80±0.7	0.239
rs854560 (L55M)									
Genotip N	Tip 2 DM			DN			Kontrol		
	LL	MM	p	LL	MM	p	LL	MM	p
Yaş (yıl)	52.05±6.64	52.50±6.57	0.640	49.50±11.01	54.80±10.71	0.663	51.74±11.63	43±3.46	0.209
Vki (kg/m ²)	30.28±4.35	32.94±3.88	0.771	28.82±2.97	31.20±4.98	0.132	25.27±1.03	25.23±1.07	0.996
SBP (mmHg)	121.90±17.21	128.75±14.6	0.964	127.91±16.41	120±14.9	0.316	115.88±7.83	113.33±11.55	0.351
DBP (mmHg)	76.66±7.96	80±9.25	0.671	79.58±6.9	75.72±9.71	0.278	76.17±6.52	76.66±5.57	0.580

QQ: yabanil tip polimorfizm göstermeyen genotip, RR: polimorfizm gösteren genotip, DBP: diastolik kan basıncı, SBP: sistolik kan basıncı, VKİ: vücut kitle indeksi,

Tip 2 DM hastalarında Q192R polimorfizmi için QQ ve RR genotipleri arasında AKŞ, eGFR ve idrar kreatin değerlerinin anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.05$). HbA1c, üre, kreatin, trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL ve idrar mikroalbümin değerleri anlamlı değildi ($p > 0.05$). DN hastalarında ve kontrol grubunda biyokimyasal verilerin QQ ve RR genotipleri arasında anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0.05$) (Tablo 8.). Tip 2 DM hastalarında L55M polimorfizmi için LL ve MM genotipleri arasında HDL, eGFR ve idrar kreatin de-

ğerlerinin anlamlı olduğu; AKŞ, HbA1c, üre, trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL ve idrar mikroalbümin değerlerinin anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$). DN grubunda LL ve MM genotipleri eGFR değerlerinin anlamlı olduğu; AKŞ, HbA1c, üre, kreatin, trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL, idrar mikroalbümin ve idrar kreatinin değerlerinin anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$). Kontrol grubunda LL ve MM genotipleri arasında biyokimyasal verilerin anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Tablo 8. Çalışma Gruplarında Q192R Polimorfizmi için Polimorfizm Göstermeyen ve Homozigot Polimorfizm Gösteren Bireyler Arasında Biyokimyasal Verilerin Karşılaştırılması

rs662 (Q192R)										
Çalışma Grubu		Tip2 DM			DN			Kontrol		
Genotip	QQ	RR	p	QQ	RR	p	QQ	RR	p	
Genotip Sayısı(n)	31	4		29	5		26	3		
AKŞ (mg/dl)	167.45±63.76	178.25±14.56	0.022*	202.72±91.42	217.4±134.34	0.09	89.42±10.58	97.66±13.05	0.694	
HbA1c (%)	7.68±2.71	7.93±2.45	0.478	9.44±2.78	8.47±1.79	0.156	5.15±0.36	5.02±0.16	0.164	
Üre (mg/dl)	32.02±18.48	42.07±25.2	0.219	39.14±28.14	35.95±10.41	0.376	25.68±8.05	31.38±10.11	0.625	
Kreatin (mg/dl)	0.85±0.38	0.983±0.37	0.593	1.004±0.55	1.04±0.35	0.720	0.72±0.19	0.70±0.26	0.418	
Trigliserit (mg/dl)	249.32±284.44	238.25±80.44	0.432	214.86±151.09	192.4±80.08	0.355	149.65±81.9	105.66±23.45	0.277	
Total Kolesterol (mg/dl)	192.7±55.11	204±28.57	0.389	178.75±48.16	155.4±45.91	0.875	178.03±74.57	128.66±51.86	0.685	
LDL (mg/dl)	91.75±39.75	84.27±31.26	0.319	91.49±43.65	71.52±37.65	0.590	75.50±34.50	73.4±1.21	0.100	
HDL (mg/dl)	53.33±35.01	43.08±10.55	0.129	40.88±11.28	39.8±12.63	0.797	78.51±53.50	42±5.29	0.141	
eGFR (ml/dk)	94.14±17.27	71±28.67	0.048*	83.13±24.01	77.6±17.75	0.471	104.69±21.36	101.33±24.41	0.778	
İdrar (mg/gr) mikroalbümin	10.91±14.33	3.37±1.42	0.067	146.47±211.2	186.8±223.74	0.680	-	-	-	
İdrar Kreatin (ml/dk)	141.28±67.89	198.38±256.83	<0.01*	108.45±79.18	83.04±50.62	0.501	-	-	-	

QQ: yabani tip polimorfizm göstermeyen genotip, RR: polimorfizm gösteren genotip,

AKŞ: açlık kan şekeri, eGFR: tahmini glomerüler filtreleme oranı, HbA1c: hemoglobinA1c, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein

Tablo 9. Çalışma Gruplarında L55M Polimorfizmi için Polimorfizm Göstermeyen ve Homozigot Polimorfizm Gösterenler Arasında Biyokimyasal Verilerin Karşılaştırılması

Rs854560 (L55M)										
Çalışma Grubu		Tip2 DM			DN			Kontrol		
Genotip	LL	MM	p	LL	MM	p	LL	MM	p	
Genotip Sayısı(n)	21	8		29	5		26	3		
AKŞ (mg/dL)	161.47±62.69	158.37±44.34	0.092	221.95±94.64	179.5±87.47	0.715	88.44±10.61	87.33±4.51	0.075	
HbA1c (%)	7.49±2.68	7.95±2.77	0.216	9.71±2.09	8.46±3.14	0.979	5.12±0.3	5.18±0.27	0.587	
Üre (mg/dL)	30.99±14.80	31.30±9.31	0.486	38.58±22.04	33.67±9.36	0.149	26.96±8.85	28.53±12.35	0.412	
Kreatin (mg/dL)	0.85±0.42	0.79±0.17	0.073	1.04±0.64	0.88±0.19	0.129	0.73±0.21	0.63±0.12	0.357	
Trigliserit (mg/dL)	183.24±127.94	168.25±80.65	0.561	215±101.67	207.3±126.57	0.958	145.7±75.89	113.33±22.74	0.212	
Total Koles. (mg/dL)	177.23±45.87	210.37±68.06	0.300	171.36±41.59	173.1±46.11	0.502	166.58±71.86	142.66±41.68	0.390	
LDL (mg/dL)	81.81±35.4	100.46±46.68	0.182	85.94±36.21	82.22±40.45	0.539	67.47±26.31	76.13±2.01	0.087	
HDL (mg/dL)	57.45±37.26	42.63±10.76	0.022*	40.18±9.93	41.5±11.01	0.583	76.75±49.28	41.8±5.07	0.119	
eGFR (ml/dk)	91.85±19.44	102±6.14	0.003*	87.54±30.32	78.9±13.27	0.039*	102.85±21.65	121.33±16.5	0.387	
İdrar (mg/gr) mikroalbümin	8.59±9.29	7.12±6.29	0.106	144.83±233.11	235.5±366.44	0.213	-	-	-	
İdrar Kreatin (ml/dk)	121.45±78.39	130.98±25.19	0.013*	86.97±76.47	102.75±47.47	0.320	-	-	-	

LL: yabani tip polimorfizm göstermeyen genotip, MM: polimorfizm gösteren genotip

AKŞ: açlık kan şekeri, eGFR: tahmini glomerüler filtreleme oranı, HbA1c: hemoglobinA1c, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein

Tartışma

DM, birden fazla komplikasyon ile endike olup dünyada en sık rastlanan kronik metabolik bir hastalıktır. Çevresel, fiziksel ve genetik faktörlerin birleşimi sonucu gelişir (18). Metabolik hastalıklar arasında tüm dünyada ilk sıralarda yer alır ve Tip1, Tip2 ve Gestasyonel diyabet olarak üç ana gruba ayrılır (19).

Tip 2 DM, insülin bağımlı olmayan diyabet (NIDDM) türü olarak bilinen, asıl nedeni zamanla gelişen insülin direnci olan, buna ek olarak β hücrelerindeki fonksiyonel bozukluklar ve hepatik glikoz sentez miktarındaki artışların da hastalık gelişiminde önemli rol oynadığı multifaktöryel metabolik bir hastalıktır. Bu hastalıkta Tip 1 DM'un aksine insülin sekresyonu ve üretimi mevcuttur (20,21). Tip2 diyabet çevresel ve genetik etkilere bağlı multifaktöryel bir hastalıktır. Tip 2 DM, genelde monogenik ve poligenik olgular şeklinde iki ana grupta incelenmektedir. Monogenik olgular, tek bir gene bağlı mutasyonlar ve polimorfik yapılar sonucu hastalık oluşumuna yol açarlar. Tip 2 DM'de gençlerde rastlanan erişkin tip DM (MODY) olguları hariç genelde poligenik seyreden ve bireysel farklılıklar gösteren çeşitli genetik varyasyonlar sonucu meydana gelmektedir (22). Diyabete bağlı olarak gelişen nefropati, diyabetik bireyleri etkileyen ikincil önemli komplikasyonlardan biridir. DN ile ilişkili birçok gen varyantları araştırılmıştır (23).

PON1 gen bölgesindeki polimorfizmler enzim aktivitesini etkilemektedir (24). PON1 geni kodlanan bölgede en sık görülen Q192R ve L55M polimorfizmleridir. Bu polimorfizmlerin inme, Tip 2 DM, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı gibi hastalıklarla ilişkisi olduğu ileri sürülmüştür (25,26). Farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalarda, PON1 geninin 192. pozisyonda R allelinin bulunmasının ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27,28). Liu ve ark. tarafından yapılan meta-analizde PON1 geni Q192R polimorfizminde R alleli ya da RR genotipinin, iskemik inme için risk artırıcı bir faktör olduğu ileri sürülmüştür (29). Tip 1 diyabetli hastalarda PON1 polimorfizmi ile nefropati gelişiminin ilişkisinin olmadığı raporlanmıştır (30). 2017 yılında yapılan bir çalışmada Tip 1 diyabetli hastalarda L55M ve Q192R polimorfizmlerinin DN gelişiminde rol oynayan genetik belirteçler olabileceği ileri sürülmüştür (31). Jun ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan meta-analizde, PON1 geni Q192R ve L55M polimorfizmi ile DN gelişimi arasında bir ilişki bulunmamıştır (32). Alicja ve arkadaşlar tarafından 2020 yılında yapılan bir çalışmada, L55M gen polimorfizminin, hemodiyaliz hastalarında insüline bağımlı olmayan DM nefropatisiyle ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (33).

Çalışmamızda, Tip2 DM hastalarında PON1 geni Q192R ve L55M polimorfizmlerinin genotip dağılımı ve allel frekanslarının DN gelişimine olası etkisi araştırıldı. Tip 2 DM ve kontrol grubu arasında R allel frekansının anlamlı olmadığı, M allel frekansının Tip 2 DM'li grupta anlamlı olduğu görüldü ($p=0.007$). DN ve kontrol grubu arasında R allel frekansının anlamlı olmadığı, M allel frekansının ise DN'li grupta anlamlı olduğu görüldü ($p=0.011$). Tip 2 DM ve DN hasta grupları arasında, RR ve MM mutant genotiplerinin anlamlı olmadığı

görüldü ($p>0.05$). Tip 2 DM grubu ile DN grubu arasında R ve M allel frekanslarının anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Li ve ark. aşikâr nefropatisi olan ve yeni tanı nefropatisi olan Tip 2 DM'li hastalarda HDL-PON1 aktivitesinin azaldığını bulmuşlardır (34). Qujeq ve ark. tuzla uyarılan PON1 genotip ve fenotiplerinin Tip 2 DM'de aterosjenik indekslerle ilişkisini incelemişlerdir. LL genotipli bireylerle LM+MM genotipli bireyler arasında ve QQ genotipli bireylerle QR+RR genotipli bireyler arasında demografik özelliklerin anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir (35). Ayan ve ark. diyabetli ve başlangıç seviyede DN'li hastalarda paraoksonaz, arilesteraz ve homosistein tiyolaktonez aktivitelerini incelemişler. Kontrol grubu, Tip 2 DM normoalbuminüri ve Tip 2 DM mikroalbuminüri hasta grupları arasında demografik verilerin anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (36).

Çalışmamızda; kontrol, Tip 2 DM ve DN hasta grubu arasındaki biyokimyasal parametreleri hastalığa etkisi yönünden inceledik. Ayrıca her parametreyi, PON1 polimorfizm (yabanil tip (QQ-LL) ve homozigot mutant tip (RR-MM)) genotipleri arasında istatistiksel olarak karşılaştırdık. Ayrıca DN gelişiminde, biyokimyasal parametrelerin genotip ve alleller arasındaki farklılıklarını inceledik.

Çalışmamızda Tip 2 DM, DN ve kontrol grubunda VKİ değerlerine bakıldığında her iki hasta grubunda VKİ değerlerinin, kontrol grubundakine göre daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.01$).

Buna ek olarak Tip 2 DM, DN ve kontrol grubu arasında bireylerin VKİ değerleri Q192R ve L55M polimorfik bölgeleri için yabanil tip ve homozigot mutant genotipler (QQ-RR ve LL-MM) arasında karşılaştırıldığında, RR ve MM genotipine sahip bireylerde VKİ ortalamaları daha yüksek görülsede, sonuçların anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Qujeq ve arkadaşları, LL ve LL+MM genotiplerine sahip bireyler arasında biyokimyasal parametreleri karşılaştırmışlar. AKŞ, trigliserit, total kolesterol ve LDL değerleri LL+MM genotipine sahip bireylerde daha yüksek olduğunu ancak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. QQ ve QR+RR genotiplerine sahip bireyler arasında biyokimyasal parametreleri karşılaştırdıklarında AKŞ, HbA1c, trigliserit, total kolesterol ve LDL değerlerinin QQ genotipine sahip bireylerde daha yüksek olduğu görülmüştür. QQ ve QR+RR genotipli bireyler arasında LDL değerlerinde anlamlı bir fark olduğu, diğer parametrelerin anlamlı olmadığı görülmüştür (35).

Ayan ve arkadaşlarının, diyabetli ve başlangıç seviyede DN'li hastalarda paraoksonaz, arilesteraz ve homosistein tiyolaktonez aktivitelerini değerlendirdikleri çalışmada; kontrol grubu, diyabetli normoalbuminüri grubu ve diyabetli mikroalbuminüri grubu bireyleri arasında HbA1c, eGFR, Kreatinin, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, idrar albümini ve idrar kreatini gibi biyokimyasal parametreler karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında HbA1c, HDL, kreatinin, trigliserit ve idrar albümin değerlerinin anlamlı olduğunu ancak eGFR, LDL, total kolesterol ve idrar kreatin değerlerinin anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (36).

Çalışmamızda, Tip 2 DM, DN ve kontrol grubunda, AKŞ,

HbA1c, Üre, Trigliserit, Total Kolesterol, HDL, eGFR, idrar mikroalbümin ve idrar kreatin değerlerinin anlamlı olduğu görülürken ($p<0.05$), LDL ve kan kreatin değerlerinin anlamlı olmadığı görüldü. Ayrıca hasta grupları ve kontrol grubundaki bireylerin biyokimyasal parametrelerini, PON1 Q912R ve L55M polimorfik bölgeleri için yabanil tip ve homozigot mutant genotipler (QQ-RR ve LL-MM) arasında karşılaştırdık. QQ ve RR genotipleri arasında, AKŞ değerlerinin Tip 2 DM grubunda anlamlı olduğu ($p=0.002$), DN ve kontrol grubunda anlamlı olmadığı görüldü. LL ve MM genotipleri arasında ise AKŞ değerlerinin gruplar arasında anlamlı olmadığı görüldü.

Tip2 DM hasta grubunda HDL değerlerinin, QQ ve RR genotipleri arasında anlamlı olmadığı, LL ve MM genotipleri arasında ise anlamlı olduğu görüldü ($p=0.022$). eGFR değerlerinin; Tip 2 DM hasta grubunda QQ ve RR genotipleri arasında anlamlı olduğu ($p=0.048$), DN ve kontrol grubunda anlamlı olmadığı görüldü. LL ve MM genotipleri arasında, Tip 2 DM ve DN grubunda anlamlı olduğu (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.039$), kontrol grubunda ise anlamlı olmadığı görüldü. İdrar mikroalbümin değerlerinin; Tip 2 DM, DN ve kontrol grubunda QQ-RR ve LL-MM genotipleri arasında anlamlı olmadığı görüldü. İdrar kreatin değerleri; Tip 2 DM grubunda QQ-RR ve LL-MM genotipleri karşılaştırıldığında anlamlı olduğu görüldü ($p=0.013$). Ancak DN grubunda QQ-RR ve LL-MM genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı görüldü.

Sonuç

Çalışmamızda, PON1 L55M polimorfizmi ile Tip2 DM ve DN arasında anlamlı ilişki olduğu, PON1 Q192R polimorfizmi ile Tip2 DM ve DN arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü. M allel frekansının Tip2 DM ve DN hasta grubunda anlamlı çıkması (sırasıyla; $p=0.007$, $p=0.011$), PON1 L>M polimorfizminin bu hastalıkların gelişiminde risk faktörü olarak değerlendirilmesinin uygun olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmaya katılan kişi sayısının az olması, çalışmanın kısıtlayıcı faktörü olarak gösterilebilir. Tip2 DM ve DN ile bu polimorfizmler arasındaki ilişkiyi doğrulamak için yapılacak olan çalışmalarda kişi sayısının artırılması uygun olacaktır.

Teşekkür

Yüksek Lisans Öğrencisi Uzman Oğuzhan KENGER, çalışmaya katkısı olmuş ancak makalenin yazım aşamasında vefat etmiştir. Kendisine yapmış olduğu katkılardan dolayı teşekkür ederiz.

Etik onam: Çalışma için, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 08.09.2019 tarih ve 19/09/52 sayılı onay alındı. Çalışma Helsinki Bildirisi'ne uygun olarak yapıldı.

Yazar Katkıları:

Konsept: A., O.K., M.A. E.

Literatür Tarama: F.A., O.K.

Tasarım: F.A., O.K.

Veri toplama: F.A., O.K.

Analiz ve yorum: F.A., O.K.

Makale yazımı: F.A.

Eleştirel incelenmesi: F.A., M.A.E.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.
Finansal Destek: Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Kurulu (HÜBAP) tarafından 19251 nolu proje ile desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M, et al. Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus, Diabetes Research and Clinical Practice, 2002;55, 65-85.
2. Amaral S, Oliveira P J, Ramallo-Santos J. Diabetes and the Impairment of Reproductive Function: Possible Role of Mitochondria and Reactive Oxygen Species, Current Diabetes Reviews, 2008;4, 46-54.
3. Puavilai G, Chanprasertyotin S, Sriphrapadaeng A. Diagnostic Criteria for Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance: 1997 Criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO Consultation Criteria, and 1985 WHO Criteria, Diabetes Research and Clinical Practice, 1999;44, 21-26.
4. Heydari I, Radi V, Razmjou S, Amiri A. Chronic Complications of Diabetes Mellitus in Newly Diagnosed Patients, International Journal of Diabetes Mellitus, 2010;2(1), 61-63.
5. Ryden L, Standhl E, Bartnik M, Berghe GVD, Betteridge J. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease. EurHeart J 2007; 28: 88-136.
6. D Deshpande A, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. Phys Ther. 2008;88(11):1254-64
7. Cho NH, Kirigia J, Mbanya JC, Ogurustova K, Guariguata L, Rathmann W et al. Diabetes Atlas. International Diabetes Federation. 8th edition, 2017; 14(5):120-40.
8. Said G. Diabetic Neuropathy: An update. J Neurol 1996; 243(6):431-40.
9. Lippert J, Ritz E, Schawarzberg A, Schneider P. The rising tide of end-stage renal failure from diabetic nephropathy type II—an epidemiological analysis. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 462-7.
10. Bingöl G., Topbaş E. Diyabetik Nefropati Evreleri ve Evrelere Özgü Hemşirelik Yaklaşımı. Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Hemşireleri Derneği Nefroloji Hemşireliği Dergisi 2018;2 (13).
11. Motti C, Dessi M, Gnasso A, Irace C, Indigeno P, Angelucci CB, et al. A multiplex PCR-based DNA assay for the detection of paraoxonase gene cluster polymorphisms. Atherosclerosis 2001;158:35-40
12. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. J Clin Invest. 1998; 101(8):1581-1590
13. Mackness MI, Durrington PN. HDL, its enzymes and its potential to influence lipid peroxidation. Atherosclerosis. 1995; 115(2): 243-253
14. Costa LG., Vitalone A., Cole TB., Furlong. Modulation of Paraoxonase (PON1) activity Biochem Pharmacol. 2005; 69 : 541-550
15. Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1 Clinical Science 2004;107: 435-447
16. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to

- cardiovascular disease? *Mol Med Today* 1999;5:381-6.
17. Akbas H, Kahraman S, Sak S, Akkafa F. Minor variant of AHS6 gene 767C>G polymorphism may decrease the risk of gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol.* 2019 Jul 24;1-5.
 18. Özdemir İ., Hocaoğlu Ç. Tip 2 diabetes mellitus ve yaşam kalitesi: Bir gözden geçirme. *Göztepe Tıp Dergisi* 2009;24(2):73-78.
 19. Kahn B B. Type 2 Diabetes: When Insulin Secretion Fails to Compensate for Insulin Resistance, *Cell*, 1998;92, 593-596,
 20. Satman İ. ve TURDEP Çalışma Grubu. (2011)
 21. Groop LC, Widen E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in pathogenesis of type 2 diabetes. *Errors of metabolism or methods. Diabetologia* 36: 1326-1331, 1993.
 22. Tsai FJ, Yang CF, Chen CC, Chuang LM, Lu CH, Chang CT, et al., A genome-wide association study identifies susceptibility variants for type 2 diabetes in Han Chinese. *PLoS Genet*, 2010; 19;6(2)
 23. Rizvi S., Raza S.T., Mahdi F. Association of genetic variants with diabetic nephropathy, *World J Diabetes.* 2014 Dec 15;5(6):809-16. doi: 10.4239/wjd.v5.i6.809.
 24. Adkins S, Gan KN, Mody M, La Du BN. Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: glutamine or arginine at position 191, for the respective A or B alleles. *Am J Hum Genet* 1993;52:598-608
 25. Fortunato G, Rubba P, Panico S, Trono D, Tinto N, Mazzaccara C, et al. A paraoxonase gene polymorphism, PON 1 (55), as an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in middle-aged women. *Atherosclerosis* 2003;167(1):141-8.
 26. Voetsch B, Benke KS, Damasceno BP, Siqueira LH, Loscalzo J. Paraoxonase 192 Gln->Arg polymorphism: an independent risk factor for nonfatal arterial ischemic stroke among young adults. *Stroke* 2002;33(6):1459-64.
 27. Sanghera DK, Saha N, Aston CE, Kamboh MI. Genetic polymorphism of paraoxonase and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(6):1067-73
 28. Antikainen M, Murtomäki S, Syväne M, Pahlman R, Tahvanainen E, Jauhainen M, et al. The Gln-Arg191 polymorphism of the human paraoxonase gene (HUMPONA) is not associated with the risk of coronary artery disease in Finns. *J Clin Invest* 1996;98(4):883-5.
 29. Liu H, Xia P, Liu M, Ji XM, Sun HB, Tao L, et al. PON gene polymorphisms and ischaemic stroke: a systematic review and meta analysis. *Int J Stroke.* 2013;8(2):111-123.
 30. Araki S, Makita Y, Canani L, Ng D, Warram J.H, Krolewski A.S. Polymorphisms of human paraoxonase 1 gene (PON1) and susceptibility to diabetic nephropathy in Type I diabetes mellitus, *Diabetologia* 2000;43,1540-1543.
 31. Fekih O, Triki S, Rejeb J, Neffati F, Douki W, Ommezine A, et al. Paraoxonase 1 polymorphisms (L55M and Q192R) as a genetic marker of diabetic nephropathy in youth with type 1 diabetes, *Endokrynologia Polska* 2017;68(1):35-41.
 32. Wang J, Yang MM, Rong SS, Ng TK, Li YB, Liu XM. Association of paraoxonase gene polymorphisms with diabetic nephropathy and retinopathy, *Molecular Medicine Reports*, 2013, 1845-1851.
 33. Grzegorzewska AE, Ostromecka K, Adamska P, Mostowska A, Warchoń W, Jagodziński PP. Paraoxonase 1 gene polymorphisms concerning non-insulin-dependent diabetes mellitus nephropathy in hemodialysis patients, *Journal of Diabetes and its Complications*, 2020;34,(11), 107687
 34. Li C, Gu Ç. Protective effect of paraoxonase 1 of high-density lipoprotein in type 2 diabetic patients with nephropathy, *Nephrology (Carlton)*, 2009;14(5):514-20.
 35. Qujeq D, Mahrooz A, Alizadeh A, Masoumi P, Annemohammadzadeh S, Boorank R. Genotype and phenotype of salt-stimulated paraoxonase 1 (PON1) is associated with atherogenic indices in type 2 diabetes, *J Diabetes Metab Disord.* 2018;17(1): 1-10.
 36. Ayan D, Şeneş M, Çaycı AB, Söylemez S, Eren N, Altuntaş Y, et al., Evaluation of Paraoxonase, Arylesterase, and Homocysteine Thiolactonase Activities in Patients with Diabetes and Incipient Diabetes Nephropathy, *J Med Biochem.* 2019;38(4): 481-488.

Comparison of Conventional Wet Dressing and Vacuum Assisted Closure with Hypochlorous Acid Application in Fournier Gangrene Treatment

Fournier Gangreni Tedavisinde Geleneksel Islak Pansuman'ın ve Vakum Destekli Kapatma eşliğinde Hipoklorik Asit Uygulamasının Karşılaştırılması

Hasan Anıl KURT¹, Emrah DEMİRCİ², Hüseyin Uğur ÖZKAYA¹

¹ Canakkale Onsekiz Mart University, Medical Faculty, Department of Urology, Çanakkale, TÜRKİYE

² Yozgat City Hospital, Department of Urology, Yozgat, TÜRKİYE

Abstract

Background: Fournier's gangrene; It is a rare, rapidly progressive and potentially fatal necrotizing fasciitis of the genital area and perineum. Bacterial toxins cause local tissue damage and necrosis. This can continue until a significant amount of tissue becomes necrotic. Neutralization of bacterial toxins improves results. Low concentrations of Hypochlorous Acid (HOCl) can be antimicrobial without causing cytotoxicity in normal cells in the wound and surrounding tissues. In this study, we aimed to compare the results of patients treated with HOCl (0.01% w/v) through Vacuum Assisted Closure (VAC) and with traditional wet dressing (WD) after surgical debridement due to Fournier Gangrene (FG) in our clinic.

Materials and Methods: 73 patients treated for FG between 2009-2019 in our clinic were evaluated retrospectively. The patients were divided into two groups: those who received HOCl with VAC (Group A, n = 30) and those who received WD (Group B, n = 42) after the first debridement. HOCl (0.01% w/v), known to destroy bacteria and bacterial toxins, was administered to 30 patients with FG in saline with a pH of 4-5, 5-6 times a day. Using VAC, 5-10 ml of 0.01% HOCl was applied to the wound and aspirated. For WD application, the wound was closed by applying mupirocin calcium and rifamycin to an appropriate number of wet sponges suitable for the wound surface and depth after cleansing the wound with sponges moistened with isotonic 3 times a day. The collected data were compared. P values smaller than 0.05 were considered significant.

Results: The hospitalization time and wound healing time of 30 patients who received HOCl with VAC were shorter (p <0.05), and the number of patients requiring secondary debridement was also lower (p <0.05).

Conclusions: HOCl application with VAC is an effective, successful and important postoperative treatment and wound care method that provides shorter hospital stay and faster recovery time. Toxicity and immune dysfunction due to bacterial toxins and toxins released from damaged cells can be alleviated with HOCl application via VAC. We recommend this method, which is easy to apply and inexpensive in certain FG cases.

Key Words: Hypochlorous Acid, Negative-Pressure Wound Therapy, Fournier Gangrene

Öz.

Amaç: Fournier gangreni; genital bölgenin ve perinenin seyrek görülen, hızlı ilerleyen ve öldürücü olabilen bir nekrotizan fasitistir. Bakteriye toksinler, lokal doku hasarına ve nekroza neden olur. Önemli miktarda doku nekrotik hale gelene kadar bu devam edebilir. Bakteriye toksinlerin nötralizasyonu sonuçları iyileştirmektedir. Hipoklorik asit'in (HOCl) düşük konsantrasyonları, yaradaki ve çevre dokulardaki normal hücrelerde sitotoksisiteye neden olmadan antimikrobiyal etkili olabilmektedir. Fournier Gangreni (FG) gelişen hastalarda, yapılan operasyon sonrası uygulanan Vakum Destekli Kapatma (VDK) eşliğinde yaraya HOCl (% 0.01 w/v) uygulaması ile geleneksel ıslak pansuman (IP) tedavisi uygulanan hastaların sonuçlarını karşılaştırmayı amaçlayan bir çalışma hazırladık.

Materyal ve Metod: Merkezimizde 2009-2019 yılları arasında FG nedeniyle debridman uygulanan 73 hasta retrospektif olarak değerlendirdi. İki grup halinde ele alındılar; debridmandan sonra VDK ile HOCl uygulananlar (A Grubu, n=30) ve IP uygulananlar (Grup B, n = 42). Bakteriye ve bakteriye toksinleri yok ettiği bilinen HOCl (% 0.01 w/v), pH'ı 4-5 olan salin içinde FG'li 30 hastaya günde 5-6 kez uygulandı. VDK kullanılarak 5-10 ml % 0.01 HOCl yaraya uygulanıp aspire edildi. IP uygulamasında ise günde 3 kez, izotonik ile ıslatılan spançlarla yara temizlendikten sonra yara yüzeyine ve derinliğine uygun sayıdaki ıslak spançlara mupirosin kalsiyum ve rifamisin uygulanarak yara kapatıldı. Toplanan veriler karşılaştırıldı. Anlamlılık için 0.05'ten küçük p değeri kabul edildi.

Bulgular: VDK ile HOCl uygulanan 30 hastanın hastanede yatış süresi ve yara iyileşme süresi daha kısaydı (p= 0.018) ve ikincil debridman gereken hasta sayısı da daha düşüktü (p = 0.026).

Sonuç: VDK ile HOCl uygulaması, daha kısa hastanede yatış süresi ve daha hızlı iyileşme süresi sağlayan etkili, ameliyat sonrası için başarılı bir yara tedavi yöntemidir. Bakteri kaynaklı ve zarar gören hücrelerden salınan toksinler nedeniyle ortaya çıkan toksisite ve immün işlevsizlik VDK eşliğinde HOCl uygulaması ile hafifletilebilir. Uygun FG vakalarında kolay uygulanabilir ve ucuz olan bu yöntemi öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: Hipoklorik Asit Hipokloröz Asit, Negatif-Basınçlı Yara Tedavisi, Fornier Gangreni

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Hasan Anıl KURT

Barbaros Mahallesi Prof. Dr. Sevim BULUÇ Sokak Terzioğlu Yerleşkesi A Blok No:2 17020, Çanakkale, TÜRKİYE

E-mail: doktoranil@yahoo.com

Received / Geliş tarihi: 11.02.2022

Accepted / Kabul tarihi: 10.05.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1071388

Our article was presented as an oral presentation at the 5th Urological Surgery Congress on 7-15 November 2020.

Introduction

Jean Alfred Fournier described a syndrome with perineal necrosis in 5 men in 1883 (1). This syndrome, which is a polymicrobial necrotizing fasciitis, involves the scrotum and perineum and can invade the adjacent abdominal wall, was called the Fournier Gangrene (FG). This infection, sometimes progressing heavily, can cause fascia destruction at 2-3 cm/h, causing widespread soft tissue necrosis and sepsis (2). It is characterized by thrombosis of micro vessels, tissue ischemia and subsequent necrosis and infective spread. In most of the cases, FG is a polymicrobial infection caused by aerobic and anaerobic organisms of urogenital, colorectal and cutaneous origins (3). FG has high morbidity and mortality rates despite aggressive treatment (3-67%). The delay in treatment causes a serious increase in the mortality rate (4). For Fournier gangrene, the classical treatment is excision of all necrotic tissues with radical excision, use of broad-spectrum antibiotics, intensive care support, and repeated dressings. In this classic treatment, repeated debridement is usually required. Patients' wounds remain open for a long time.

In addition to the conventional wet dressing used in postoperative wound care, there are other procedures such as hyperbaric oxygen, growth agents, unprocessed honey, vacuum dressing technology, and other alternative treatment methods (5).

Low concentrations of HOCl (below CT50 of 286 μ M30) can be antimicrobial without causing cytotoxicity in normal cells in the wound and surrounding tissues (6). HOCl inhibits bacterial growth, cell division and protein synthesis and destroys bacteria by oxidizing sulfhydryl enzymes and amino acids, reducing the production of adenosinetriphosphate, providing DNA breakage, and suppressing DNA synthesis (7,8,9). HOCl is used as a wound cleansing agent (10). Studies show that HOCl acts as an antimicrobial and anti-biofilm agent that also supports wound healing (11,12-15). Sakarya et al. showed that a stable HOCl solution reduces the number of cells in biofilms and has positive effects on in-vitro fibroblast and keratinocyte migration (12). Previous studies have shown that HOCl solution is not painful for patients, eliminates wound smell (16) and is effective in wound healing (17).

A VAC device (Confort NPWT [Negative Pressure Wound Therapy] device - Konfort Private Health Services, Eskisehir-Turkey) (Figure 1) acts by generating a negative pressure and reducing the exudate, inflammation and edema, and is a device which accelerates the healing process. With the absorbing effect of VAC, debris and exudate are removed. There are data indicating that this mechanism stimulates angiogenesis, increases nutritional support of tissue and provides regeneration (18). VAC has become the mainstay of wound treatments within the last 15 years due to its extraordinary effects on chronic and difficult healing (19,20).



Figure 1. Confort NPWT device (Konfort Private Health Services, Eskisehir-Turkey). In this study, we aimed to compare the results of patients treated with HOCl (0.01% w/v) through VAC and with WD after surgical debridement due to Fournier Gangrene in our clinic.

Materials and Methods

The study was approved by the Social and Humanity Sciences Ethical Committee of Canakkale Onsekiz Mart University Medical Faculty with dated 03.06.2020 and numbered 2011-KAEK-27/2020-E.2000070227.

Data of 72 patients treated for Fournier Gangrene in our clinic between 2009-2019 were compared and analysed. FG was diagnosed by seeing necrotizing fasciitis in the scrotal and perineal area. Patients with simple inflammation without involving fascia were excluded from the study group. 3rd generation cephalosporin and Metronidazole were initiated in the patients at first, and fluid and electrolyte treatment was given. All patients were operated on the day of arrival for surgical debridement. Empirical antibiotic therapy was renewed according to the culture of the removed tissues and antibiotic susceptibility test. After the first surgery, patients were divided into two groups: HOCl application with VAC (Figure 2) (Group A) and WD treatment (Group B).

HOCl application with VAC was repeated 3-4 days after the first application during surgery. Patients were evaluated for the necessity of debridement between the applications. VAC treatment was applied by irrigating the wound using 5-10 ml of 0.01% HOCl (0.01% w/v) with Confort NPWT device in saline (pH 4-5) and with a negative pressure of 50-120 mmHg 5-6 times a day. For wet dressing application, the wound was closed by applying mupirocin calcium and rifamycin to an appropriate number of wet sponges suitable for the wound surface and depth after cleansing the wound with sponges moistened with isotonic 3 times a day. Patients were evaluated for the necessity of debridement between the dressings. In the presence of newly developing necrotizing tissue, debridement was repeated. Healed wounds were closed. but in some cases, it was necessary to use flaps or grafts (Fig. 2).



Figure 2. Patient with Fournier Gangrene treated with HOCl application with VAC

Fournier gangrene etiology, demographic data, necrosis area and location, length of hospital stay, second debridement requirement, wound healing times, and the need to use grafts were recorded.

Independent Groups t-test was used for statistical analysis. For statistical significance, p value was considered less than 0.05.

Results

All 72 patients were male, and mean age was 63.5 ± 25.5 years. After the first operation, those who received HOCl with VAC (Group A) comprised 30 people (41.6%), and those who received conventional wet dressings (Group B) consisted of 42 people (58.3%). In the treatment process of this disease, we had 1 patient who died in our hospital. While 40 (55.5%) of our patients had type 2 Diabetes Mellitus (Type 2

DM), 27 (67.5%) of these Type 2 DM patients had uncontrolled blood sugar. Vascular disease (hypertension, peripheral artery disease, coronary artery disease) was present in 50 (69.4%) of the patients. Table 1 shows the demographic information of our patients. The duration of our patients' stay was 18 ± 11 days, and the mean width of the debridement site was 71.5 ± 18.5 cm².

Full thickness skin graft was required to close the wound of only 3 patients. In group A compared to group B, mean hospital stay duration and wound healing time were significantly shorter ($p < 0.05$). The location and width of the wound, variables related to the treatment of the wound, and comparison of both groups according to the variables are shown in Table 1.

Table 1. Demographic information, the width of the wound, variables related to the treatment of the wound, and comparison of the two groups

Variable	Value*1			P value
	Total	Group A*2	Group B*3	
Number of patients	72 (100%)	30 (41.6%)	42 (58.3%)	-
Diabetes Mellitus	40 (%55.5)	17(%23.6)	23(%31.9)	-
Chronic Disease	50(%69.4)	21(%29.1)	29(%40.2)	-
Mean age (years)	63.5±25.5	64.9±21.1	62.6±26.4	p<0.05
Body mass index (kg/m ²)	28.3±3	27.4±2.3	28.8±3.3	p<0.05
Hospital stay duration (days)	18±11	13.6±5.4	21.1±7.9	p<0.05
Wound healing time (days)*4	15.1±11.9	10.7±4.3	18.2±8.8	p<0.05
Number of patients requiring a second debridement	10	1	9	p<0.05
Width of the wound (cm ²)	71.5±18.5	70.6±19.4	72.2±17.8	p<0.05
Number of patients with graft used to close the wound	3	1	2	p<0.05

*1. Values were provided as number (percentage) or mean ± standard deviation

*2. The group receiving HOCl with Vacuum-Assisted Closure

*3. The group receiving Conventional Wet Dressing

*4. Time from the first operation to the operation where the wound was closed (number of days)

Discussion

FG is a high-mortality polymicrobial necrotizing fasciitis that involves the scrotum and perineum regions and can invade the adjacent abdominal wall, progressing rapidly in the subcutaneous tissue and deeper (2). In most of the cases, FG is a polymicrobial infection caused by aerobic and anaerobic organisms of urogenital, colorectal and cutaneous origins (3). The basis of treatment in FG is the excision of all necrotic tissues, use of broad-spectrum antibiotics, intensive care support, and repeated dressings (5). Incision limits should include healthy and bleeding tissue (21).

In addition to the conventional wet dressing used in postoperative wound care, there are other procedures such as hyperbaric oxygen, growth agents, unprocessed honey, vacuum dressing technology, and other alternative treatment methods (5). Low concentrations of HOCl (below CT50 of 286 µM30) can be antimicrobial without causing cytotoxicity in normal cells in the wound and surrounding tissues (6). HOCl is used as a wound cleansing agent (10). Studies show that HOCl acts as an antimicrobial and anti-biofilm agent that also supports wound healing (11,12-15). VAC technology is a mechanism that generates a negative pressure and acts by reducing exudate, inflammation and edema, and accelerates the healing process. With the absorbing effect of VAC, debris and exudate are removed. There are data indicating that this technology stimulates angiogenesis, increases nutritional support of tissue and provides regeneration (18). VAC has been the mainstay of wound treatments in recent years due to its extraordinary effects (19,20). VAC technology was originally investigated by Morkywas and Argenta et al. in 1997 (22). It was first applied for FG treatment in 2009 (23). In this study, we aimed to compare the results of patients treated with HOCl (0.01% w/v) through VAC and with WD after surgical debridement due to FG in our clinic. While 55.5% of our patients had Type 2 DM, 67.5% of these Type 2 DM patients had uncontrolled blood glucose. Vascu-

lar disease (hypertension, peripheral artery disease, coronary artery disease) was present in 69.4% of the patients. We think that Type 2 DM and vascular diseases play an essential role in FG development and that these diseases accelerate the progression of inflammation, delaying wound healing.

VAC application accelerates the wound healing process and shortens the length of hospital stay (24,25). HOCl has prevented infectious complications in a short amount of time, without administering systemic antibiotic administration and causing local side effects such as allergies or skin irritation, in clinical studies of the treatment of chronic diabetic foot ulcers, osteomyelitis and pressure sores (26,27).

Horsanali et al. showed that the duration of hospital stay of patients who received VAC was shorter than those who did not receive VAC treatment (24). Aslam et al. compared VAC and conventional dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. In this study, it was shown that healing time was shortened, cost was decreased and morbidity was reduced in patients who received VAC (25).

The duration of hospital stay of the group which was applied HOCl with VAC was significantly shorter compared to the group which received conventional WD, similar to the studies of Aslam and Horsanali, and the mean duration was 13.6 ± 5.4 days. Yanaral et al. did not find a significant difference in the mean number of surgical debridements between conventional dressing and VAC groups in their study (28). In our study, the number of cases requiring secondary debridement was significantly lower in the first group. This may be due to the fact that VAC accelerates the healing process by generating a negative pressure and reducing exudate, inflammation and edema; that it stimulates angiogenesis and increases the nutritional support of tissue (18) promoting regeneration; and that the HOCl solution reduces the number of cells in biofilms and has positive effects on in vitro fibroblast and keratinocyte migration (12).

Conclusion

The method of applying HOCl (0.01% w/v) to the wound with VAC provides shorter hospitalization time and faster recovery time in the management of patients with FG compared to WD. It is an effective, successful, and important postoperative treatment and wound care method. Toxicity and immune dysfunction due to bacterial toxins and toxins released from damaged cells can be alleviated with HOCl application via VAC. We recommend this method, which is easy to apply and inexpensive in certain FG cases. The results of this retrospective study should be supported by prospective studies with larger patient samples.

Ethical Approval: The study was approved by the Social and Humanity Sciences Ethical Committee of Canakkale Onsekiz Mart University Medical Faculty with dated 03.06.2020 and numbered 2011-KAEK-27/2020-E.2000070227.

Author Contributions:

Concept: HAK,ED

Literature Review: HAK,HUÖ

Design : HAK,ED

Data acquisition: HAK,ED,HUÖ

Analysis and interpretation: HAK,ED

Writing manuscript: HAK,HUÖ

Critical revision of manuscript: HAK,ED

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.




References

1. Fournier JA. Gangrene foudroyante de la verge (overwhelming gangrene) Dis. Colon Rectum 1883, 31(12), 984-988.
2. Safioleas M, Stamatakos M, Mouzopoulos A. Fournier's gangrene: exists and it is still lethal. Int Urol Nephrol 2006, 38(3-4), 653-657.
3. Zagli G, Cianchi G, Degl'Innocenti S, Parodo J, Bonetti L, Prospero P, et al. Treatment of Fournier's gangrene with combination of vacuum-assisted closure therapy, hyperbaric oxygen therapy, and protective colostomy. Case reports Anesth, 2011.
4. Shyam DC, Rapsang AG. Fournier's gangrene. The Surgeon, 2013, 11(4), 222-232.
5. Tucci G, Amabile D, Cadeddu F, Milito G. Fournier's gangrene wound therapy: our experience using VAC device. Langenbecks Arch Surg 2009, 394(4), 759-760.
6. Armstrong DG, Bohn G, Glat P, Kavros SJ, Kirsner R, Snyder R, et al. Expert Recommendations for the Use of Hypochlorous Solution: Science and Clinical Application. Ostomy Wound Manage 2015, 61(5), S2-S19.
7. McKenna SM, Davies KJA. The inhibition of bacterial growth by hypochlorous acid. Possible role in the bactericidal activity of phagocytes. Biochem. J. 1988, 254(3), 685-692.
8. Knox WE, Stumpf PK, Green DE, Auerbach VH. The inhibition of sulfhydryl enzymes as the basis of the bactericidal action of chlorine. J. Bacteriol. 1948, 55(4), 451.
9. Barrette WC, Albrich JM, Hurst JK. Hypochlorous acid-promoted loss of metabolic energy in Escherichia coli. Infect. Immun. 1987, 55(10), 2518-2525.
10. Rani SA, Hoon R, Najafi, RR, Khosrovi B, Wang L, Debabov D. The in vitro antimicrobial activity of wound and skin cleansers at nontoxic concentrations. Adv Skin Wound Care 2014, 27(2), 65-69.
11. Wang L, Bassiri M, Najafi R, Najafi K, Yang J, Khosrovi B, et al. Hypochlorous acid as a potential wound care agent: part I. Stabilized hypochlorous acid: a component of the inorganic armamentarium of innate immunity. J. Wound Care 2007, 6: e5
12. Sakarya S, Gunay N, Karakulak M., Ozturk B, Ertugrul B. Hypochlorous acid: an ideal wound care agent with powerful microbicidal, antibiofilm and wound healing potency. Wounds 2014, 26(12), 342-50.
13. Selkon JB, Babbt JR, Morris R. Evaluation of the antimicrobial activity of a new super-oxidized water, Sterilox®, for the disinfection of endoscopes. J. Hosp. Infect. 1999, 41(1), 59-70.
14. Robson MC, Payne WG, Ko F, Mentis M, Donati G, Shafii SM, et al. Hypochlorous acid as a potential wound care agent: part II. Stabilized hypochlorous acid: its role in decreasing tissue bacterial bioburden and overcoming the inhibition of infection on wound healing. J. Wound Care 2007, 6:e6.
15. Ramey DW, Kinde H. Commercial and homemade extremely dilute hypochlorous acid solutions are bactericidal against Staphylococcus aureus and Escherichia coli in vitro. J. Equine Vet. Sci. 2015, 35(2), 161-164.
16. Selkon JB, Cherry GW, Wilson JM, Hughes MA. Evaluation of hypochlorous acid washes in the treatment of chronic venous leg ulcers. J. Wound Care 2006, 15(1), 33-37.
17. Liden BA, Center DRP, Reynoldsburg OH, Foot C, Ankle C. Hypochlorous acid: Its multiple uses for wound care. Ostomy Wound Manage 2013, 59, 8-10.
18. Perneti R, Palmieri F, Sagrini E, Negri M, Morisi C, Carbone A, et al. Fournier's gangrene: Clinical case and review of the literature. Arch Ital Urol Androl 2016, 88(3), 237-238.
19. Ozturk E, Ozguc H, Yilmazlar T. The use of vacuum assisted closure therapy in the management of Fournier's gangrene. Am. J. Surg. 2009, 197(5), 660-665.
20. Lambert KV, Hayes P, McCarthy M. Vacuum assisted closure: a review of development and current applications. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005, 29(3), 219-226.
21. Sarani B, Strong M, Pascual J, Schwab CW. Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. J. Am. Coll. Surg. 2009, 208(2), 279-288.
22. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. Ann Plast Surg 1997, 38(6), 553-562.
23. Czymek R, Schmidt A, Eckmann C, Bouchard R, Wulff, B, Laubert T, et al. Fournier's gangrene: vacuum-assisted closure versus conventional dressings. Am. J. Surg. 2009, 197(2), 168-176.
24. Horsanali MO, Eser U, Horsanali, BO, Altas O, Eren, H. Comparison of vacuum-assisted closure therapy and debridement with primer surgical closure for Fournier's gangrene treatment: 10 years' experience of a single centre. Int Braz J Urol 2017, 43. doi: 10.1590/S1677-5538
25. Aslam R, Rehman B, Nasir II, Ahmed R, Iftikhar M, Sayyar M. Comparison of vacuum assisted closure versus conventional dressings in treatment of diabetic foot ulcers. KJMS 2015, 8(2), 226.
26. Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Quintana-Marrero Y, Sanz-Corbalán I, Hernández-Herrero MJ, Cabrera-Galván JJ. Super-oxidized solution (Dermacyn Wound Care) as adjuvant treatment in the postoperative management of complicated

- diabetic foot osteomyelitis: preliminary experience in a specialized department. *Int J Low Extrem Wounds* 2013, 12(2), 130-137.
27. de Angelis B, Lucarini L, Agovino A, Migner A, Orlandi F, Floris M, et al. Combined use of superoxidised solution with negative pressure for the treatment of pressure ulcers: case report. *Int. Wound J.* 2013, 10(3), 336-339.
 28. Yanaral F, Balci C, Ozgor F, Simsek A, Onuk O, Aydin M, et al. Comparison of conventional dressings and vacuum-assisted closure in the wound therapy of Fournier's gangrene. *Arch Ital Urol Androl* 2017, 89(3), 208-211.

Geriatrik Hastalarda Yanık Yaralanmalarının Epidemiyolojik İncelenmesi: 10 Yıllık Analiz

Epidemiological Investigation of Burn Injuries in Geriatric Patients: A 10-Year Analysis

Hüseyin Avni DEMİR¹ , Çağatay ÇAVUŞOĞLU² , Nadire DİNÇ³ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Geriatri Kliniği, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Yanık epidemiyolojisi, her bölgenin sosyo-ekonomik etkenlere ve kültürel özelliklerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bu travmaların önüne geçilmesi veya azaltılması için alınması gereken tedbirler açısından her bölgede yanık travmalarının etiyolojisine yönelik veriler ihtiyacı vardır. Bu çalışmadaki amacımız 2012-2021 yılları arasında Yanık Merkezimizde tedavi gören yaşlı Türk ve Suriyeli hastaların demografik ve epidemiyolojik olarak incelenmesidir.

Materyal ve metod: Kurum onayı alındıktan sonra Ocak 2012 ile Aralık 2021 tarihleri arasında, 10 yıllık dönemde, hastanemiz yanık merkezinde yatarak tedavi gören toplam 21531 hastanın kayıtları incelendi. Toplamda 155 hastanın (136 Türk, 19 Suriyeli) demografik ve epidemiyolojik verileri kaydedildi. Ayakta tedavi gören, başka bir merkeze sevk edilen veya kronik yanığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastanın yaşı, cinsiyeti, yanık nedenleri, yanık lokalizasyonları, yanık şiddeti (toplam vücut yüzey alanı (TBSA) yüzdesine göre hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak gruplandırıldı), başvuru zamanı, hastaların ikamet ettikleri yer, hastanede takip süresi ve sonuçları kayıt edildi. Yanık nedenleri; haşlanma, alev, elektrik, kimyasal yanık olarak sınıflandırıldı. TBSA dokuzlar kuralına göre hesaplandı. Yanık lokalizasyonları baş-boyun, gövde(ön ve arka), üst ekstremité ve alt ekstremité, kalça ve genital bölge olarak sınıflandırıldı. Hastaların başvuru tarihleri sonbahar, kış, ilkbahar ve yaz olarak sınıflandırıldı. Hastaların yaşadıkları bölge kentsel ve kırsal olmak üzere iki grupta değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 97'si (%62.7) kadın, 58'i (%37.3) erkek olmak üzere toplam 155 hasta dahil edildi. En sık görülen neden haşlanma yaralanmalarıydı. Bunu alev yanıkları ve elektrik yanıkları takip ediyordu. Hastaların yanık derecelerinin toplam vücut alan yüzeyine göre sınıflandırdığımızda en yüksek oranda orta (%10-30 TBSA) derecede yanık olduğunu gördük. Yine en sık yanan vücut anatomik bölgesi ise kol (%51.6) ve bacak (%50.3) olmak üzere ekstremitelerde olduğu görüldü. Hastaların 136'sı Türk, 19'u Suriyeli olduğu görüldü. Yanık nedenlerinin analizinde ise kimyasal ve elektrik yanıklarının Suriyelilerde hiç görülmediği, alev ve haşlanma yanıklarının ise Türklere istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptandı. Yanık vücut alanları incelendiğinde ise her iki ırka da en sık ekstremité yanıklarının olduğu tespit edildi. Takiplerde 15 (%9.7) hastanın öldüğü görüldü. Ölümler arasında ise en sık ölümün %80 oranla 65 yaş altında gerçekleştiği saptandı (p=0.027).

Sonuç: Yaşlı nüfustaki yanık yaralanmalarını incelediğimiz bu çalışmada bölgesel nüfus, Suriyeli mülteci sayısı, yaşam koşulları gibi etkenler göz önüne alındığında genç hastalara kıyasla bu özel hasta grubunda tıbbi bakım ihtiyacının fazla ve önemli olduğunu söyleyebiliriz. Geriatrik yanık hastalarında gerek komorbid hastalıklar gerek yaşlanmanın sistemsel etkisi nedeniyle her adımda multidisipliner yaklaşım ile azalan mortalite ve morbiditeyi yakalayabiliriz.

Anahtar Kelimeler: Geriatri, Mülteci, Yanık

Abstract

Background: The epidemiology of burns varies depending on the socio-economic factors and cultural characteristics of each region. There is a need for data on the etiology of burn traumas in each region in terms of precautions to be taken to prevent or reduce these traumas. Our aim in this study is to analyze the demographic and epidemiological aspects of elderly Turkish and Syrian patients who were treated in our Burn Center between 2012 and 2021.

Materials and Methods: After local ethics committee approval, the records of a total of 21,531 patients who were hospitalized in our hospital's burn center between January 2012 and December 2021, over a 10-year period, were reviewed. In total, demographic and epidemiological data of 155 patients (136 Turkish, 19 Syrian) were recorded. Outpatients, referred to another center, or patients with chronic burns were excluded from the study. Age, gender, burn causes, burn localizations, burn severity (grouped as mild, moderate, severe and critical according to total body surface area (TBSA) percentage), time of admission, place of residence of the patients, duration of follow-up in the hospital and results were recorded. Etiology of burns were classified as scalding, flame, electrical, chemical burns. TBSA was calculated according to the rule of nines. Burn localizations were classified as head and neck, trunk (anterior and posterior), upper extremity and lower extremity, buttocks and genital area. The admission dates of the patients were classified as autumn, winter, spring and summer. The region where the patients lived was evaluated in two groups as urban and rural.

Results: A total of 155 patients, 97 (62.7%) female and 58 (37.3%) male, were included in the study. The most common cause was scalding injuries. When we classified the burn degrees of the patients according to the total body area surface, we found that the highest rate of burns was moderate (10-30% TBSA). The most frequently burned anatomical parts of the body were the arms (51.6%) and legs (50.3%) in the extremities. It was seen that 136 of the patients were Turkish and 19 were Syrian. In the analysis of the causes of burns, it was found that chemical and electrical burns were never seen in Syrians, while flame and scalding burns were statistically significantly higher in Turks. When the burned body areas were examined, it was determined that the most common burns were on the extremities in both races. It was observed that 15 (9.7%) patients died in the follow-ups. Among the deaths, it was determined that the most common death occurred under the age of 65 with 80% (p=0.027).

Conclusions: In this study, we examine burn injuries in the elderly population, we can say that the need for medical care is higher and more important in this special patient group compared to younger patients, when factors such as the regional population, the number of Syrian refugees, and living conditions are taken into account. Due to the systemic effects of aging and comorbid diseases in geriatric burn patients, we can achieve reduced mortality and morbidity with a multidisciplinary approach at every step.

Key Words: Burn injury, Geriatrics, Refugee

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Uzm. Dr. Hüseyin Avni DEMİR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa
Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Acil Tıp Departmanı, Şanlı-
urfa, TÜRKİYE

E-mail: huseyinavnidemir@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 16.01.2022

Kabul tarihi / Accepted: 24.07.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1131754

Giriş

Yanıklar tıbbi, psikolojik ve ekonomik etkileri olup tüm yaşam boyunca yüksek morbidite ve mortalite oranları ile travmanın yaygın bir formu olmuştur. Teknoloji ile endüstri alanındaki ilerlemeler yanık olgu sayısında ve çeşitliliğinde artış meydana getirmiştir. Yanık yaralanmaları yüzey alanı arttıkça tüm organizmayı etkileyen sistemik bir travma haline dönüşür. Ayrıca yaralanma mekanizması, bölgesi, ek hastalık, metabolik koşullar ve enfeksiyonlar nedeniyle sepsis ve ölüme kadar değişebilen bir kliniğe yol açabilir (1,2,3).

Genel popülasyonun yaş dağılımına göre yanık yaralanmaları yaşlı kesimde daha siktir (4). Yaşlılık fizyolojisi nedeniyle reflekslerde yavaşlama ve görme fonksiyonlarında bozulma orandaki bu artışa neden olmakta ve yaşlıların özellikle yanıklara karşı daha savunmasız olmalarına yol açmaktadır (5,6). Toplam vücut yüzey alanı benzer olan genç yanıklı hasta grupları ile karşılaştırıldığında yaşlı hastalar atrofik cilt, azalmış hareket, azalmış organ fonksiyonu, ek hastalık gibi birçok zayıf fizyolojik ve psikolojik nedenler sebebiyle daha yüksek ölüm oranı ve kötü prognozla karşı karşıya kalırlar (7,8,9). Bu sebeptir ki zorlu bir halk sağlığı sorunu haline gelen yaşlı bireylerde yanık yönetimi çok daha zor ve önemli hale gelip özel ilgi gerektirir (6). Yine tedavi ve bakımın uzun sürmesi, rehabilitasyon ve tekrarlayan operasyonlar gerektirmesi sebebiyle maliyet artışları da görülebilmektedir (10). Birleşmiş Milletler Mülteciler Yüksek Komisyonu'na (UNCHR) göre, 2020'nin ortalarında dünya genelinde 26.3 milyonu mülteci olmak üzere 80 milyon zorla yerinden edilmiş insan vardı. UNCHR'ye göre mültecilerin çoğunluğunun Suriye'den geldiği ve özellikle çevre ülkelere sığındığı belirtilmiştir. Türkiye, şu anda savaş, zulüm ve silahlı çatışmalardan etkilenen 3,6 milyon Suriyeli ile en fazla kayıtlı mülteciye ev sahipliği yapmaktadır (11). İllere göre bakıldığında ise yaklaşık 452 bin Suriyeli ile Şanlıurfa ikinci sırada en yoğun mülteci nüfusuna sahiptir (12). Dünyanın pek çok ülkesinde tüm mültecilerin yerel halktan daha ciddi sağlık sorunu yaşadığı ve daha yüksek oranda çeşitli travmalara maruz kaldıkları bu nedenle de daha sık acil servisleri kullandıkları bildirilmektedir (13).

Çoğunlukla bu yaralanmalar basit tedbirlerin alınması, iş güvenliği kurallarına uyulması, çocuk ve yaşlıların yanık yaralanmalarına neden olabilecek etkenlerden uzak tutulması ile önlenilmektedir. Dolayısıyla sağlıklı epidemiyolojik veriler elde etmek, bu verileri doğru yorumlamak ve başlıca risk faktörlerini belirlemek en ucuz ve en etkili yöntemdir. Yanık travmalarındaki etiyolojik faktörlerin sıklığı ve çeşitliliği her bölgenin sanayileşme, sosyo-ekonomik, nüfus çeşitliliği, kültürel ve eğitim özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. Bu travmaların önüne geçilmesi veya azaltılması için alınması gereken tedbirler açısından her bölgede yanık travmalarının etiyolojisine yönelik verilere ihtiyaç vardır. Bu çalışmadaki amacımız 2012- 2021 yılları arasında Yanık Merkezimizde tedavi gören yaşlı Türk ve Suriyeli hastaların demografik ve epidemiyolojik olarak incelenmesidir.

Materyal ve Metod

Çalışmamız, tek merkezli retrospektif olarak planlandı. Etik kurul onayı (Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Tarih;06.06.2022 No: 22.11.03) alındıktan sonra Ocak 2012 ile Aralık 2021 tarihleri arasında 10 yıllık dönemde hastanemiz yanık merkezinde tedavi gören toplam 21531 hastanın kayıtları incelendi. 55 yaş seçimi, Travmanın Maliyet ve Sonuçları Ulusal Çalışmasından alınan verilere dayandırılmıştır, bu veriler yaralanma sonuçlarının 55 yaşında önemli ölçüde değişmeye başladığını gösteriyordu (14). Bu yüzden çalışmamıza 55 yaş ve üzerindeki tüm hastaları (geriatrik hastalar olarak) dahil ettik. Totalde 155 hastanın (136 Türk, 19 Suriyeli) demografik ve epidemiyolojik verileri kaydedildi. Ayakta tedavi gören, başka bir merkeze sevk edilen veya kronik yanığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastanın yaşı, cinsiyeti, yanık nedenleri, yanık lokalizasyonları, yanık şiddeti (toplam vücut yüzey alanı (TBSA) yüzdesine göre hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak gruplandırıldı), başvuru zamanı, hastaların ikamet ettikleri yer, hastanede takip süresi ve sonuçları kayıt edildi. Yanık nedenleri; haşlanma (sıcak su, süt, çay, çorba), alev, elektrik, kimyasal yanık olarak sınıflandırıldı. TBSA dokuzlar kuralına göre hesaplandı. Yanık lokalizasyonları baş-boyun, gövde(ön ve arka), üst ekstremiteler (kollar ve eller) ve alt ekstremiteler (bacaklar ve ayaklar), kalça ve genital bölge olarak sınıflandırıldı. Hastaların başvuru tarihleri sonbahar, kış, ilkbahar ve yaz olarak sınıflandırıldı. Hastaların yaşadıkları bölge kentsel ve kırsal olmak üzere iki grupta değerlendirildi.

İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 kullanıldı. Sayısal parametrelerin dağılımı histogram, varyasyon katsayıları ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılarak değerlendirildi. Normal ve normal dağılmayan sayısal parametreler sırasıyla ortalama±standart sapma (SD) ve medyan (minimum-maksimum değerler) olarak sunulmuştur. Sayı ve yüzde (n, %) olarak sunulan kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fisher's exact testleri kullanıldı. Normal ve normal dağılmayan sayısal parametreler, sırasıyla Student t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak iki bağımsız grup arasında karşılaştırıldı. Ölümle ilgili parametreleri saptamak için tek değişkenli analiz yapıldı. P değeri <0,05 olan parametreler, ölümle bağımsız olarak ilişkili faktörleri belirlemek için çok değişkenli analize dahil edildi. Geriye doğru kademeli model kullanıldı. Model uyumunu değerlendirmek için Hosmer-Lemeshow uyum iyiliği istatistiği kullanıldı. Odds oranları (OR'ler) ve %95 güven aralıkları (CI'ler) her tahmin edici için hesaplandı. <0.05 olan bir P değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 97'si (%62.7) kadın, 58'i (%37.3) erkek olmak üzere toplam 155 hasta dahil edildi. Türk ve Suriyeli ayrımı yapılmadan toplam 155 hastanın demografik özellikleri, yanık etiyolojisi, toplam vücut yüzey alanına göre yanık şiddeti ve yanığın meydana geldiği anatomik bölgenin analizi tablo 1'de gösterildi. Buna göre hastaların 80'inin kentte 75'inin ise kırsal bölgelerde yaşayanların oluşturduğu saptandı. En

sık görülen yanık yaralanmasının haşlanma tarzında yaralanma olduğu görüldü. Bunu alev yanıkları ve elektrik yanıkları takip ediyordu. Hastaların yanık derecelerinin toplam vücut alan yüzeyine göre sınıflandırdığımızda en yüksek oranda orta (%10-30 TBSA) derecede yanık olduğunu gördük. Yine en sık yanan vücut anatomik bölgesi ise kol (%51.6) ve bacak (%50.3) olmak üzere ekstremitelerde olduğu görüldü.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ile yanıkların etiolojisi, şiddet ve anatomik yerleşimlerinin analizi

	n (%)
Kadın	97(62.7)
Erkek	58(37.3)
Hastanın Yaşadığı bölge	
Kentsel	80(51.6)
Kırsal	75(48.4)
Yanık etiolojisi	
Alev yanığı	61(39.4)
Haşlanma yanığı	75(48.4)
Kimyasal yanık	6(3.9)
Elektrik yanığı	13(8.4)
Yanık şiddeti	
Hafif-<%10 TBSA	48(31.6)
Orta-%10-30 TBSA	84(55.3)
Şiddetli-%30-50 TBSA	11(%7.2)
Kritik->%50 TBSA	9(%5.9)
Anatomik Yanık bölgeleri	
Baş ve boyun	46(29.7)
Kol	80(51.6)
El	73(47.1)
Ön gövde	61(39.4)
Arka gövde	29(18.7)
Kalça	25 (16.1)
Perine	7(4.5)
Bacak	78(50.3)
Ayak	41.9(41.9)

Türk ve Suriyeli hastaların demografik özellikleri, yanık etiolojisi ve yanığın meydana geldiği anatomik bölgenin analizi tablo 2’de verildi. Buna göre çalışmaya dahil edilen hastaların 136’sı Türk, 19’u Suriyeli olduğu görüldü. Hastaların ırklarına göre cinsiyet ayırımına bakıldığında ise istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı. Yanık nedenlerinin analizinde ise kimyasal ve elektrik yanıklarının Suriyelilerde hiç görülmediği, alev ve haşlanma yanıklarının ise Türklerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptandı. Yanık vücut alanları incelendiğinde ise her iki ırkta da en sık ekstremitelerde yanıklarının olduğu tespit edildi. Hastaların yaşadığı coğrafi bölgeler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş olup en sık yanık yaralanmalarının kırsal bölgelerde yaşayanlarda görüldüğü anlaşıldı. Ancak ırk ayırımında ise Türk hastalarda kentte yaşayanlarda Suriyeli hastalarda ise kırsal bölgede yaşayanlarda daha fazla yanık yaralanmaları olduğu saptandı.

Tablo 2. Türk ve Suriyeli hastaların demografik özellikleri, yanık etiolojisi ve yanığın meydana geldiği anatomik bölgenin analizi

	Türk n (%)	Suriyeli n (%)	p değeri
Kadın	88 (90.7)	9 (9.3)	P=0.114
Erkek	48(82.8)	10(17.2)	P=0.114
Hastanın Yaşadığı bölge			
Kırsal	60(80)	15(20)	P=0.004
Kent	76(95)	4(5)	P=0.004
Yanık nedenleri;			
Alev yanığı	47 (77)	14 (23)	P<0.001
Haşlanma yanığı	70 (93.3)	5 (6.7)	P=0.040
Kimyasal Yanık	6(100)	0(0)	P=0.350
Elektrik yanığı	13(100)	0(0)	P=0.159
Yanık bölgesi			
Baş-boyun yanığı	35(76.1)	11(23.9)	P=0.040
Kol yanığı	66(82.5)	14(17.5)	P=0.040
El yanığı	60(82.2)	13(17.8)	P=0.047
Ön gövde	49(80.3)	12(19.7)	P=0.023
Arka gövde	23(79.3)	6(20.7)	P=0.125
Kalça yanığı	19(76)	6(24)	P=0.051
Perine yanığı	6 (85.7)	1 (14.3)	P=0.867
Bacak yanığı	65(83.3)	13(16.7)	P=0.092
Ayak yanığı	55(84.6)	10(15.4)	P=0.313

Çalışmada incelenen yaş grubu içerisinde literatürle uyumlu geriatrik yaş aralığı (>65 yaş) değerlendirildiğinde toplam 155 hastanın 82’sinin(%52.9) 65 yaş ve üzerinde, 73 (%47.1) hastanın da 55-65 yaş aralığında olduğu görüldü. Yine yaş median değerinin ise 65 (55-114) yaş olduğu saptandı. Yaş ile yanık etiolojisi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (p=0.413), yine yaş ile yanık şiddeti arasında da anlamlı bir ilişki olmadığı (p=0.392) görüldü.

Hastaların komorbid hastalıkları incelendiğinde diyabetes mellitus 46 (%29.7), böbrek hastalığı 14 (%9.0), gastroenterolojik hastalıklar 18 (%11.6), kardiyovasküler hastalıklar 80 (%51.6), solunum hastalıkları 24 (%15.5), nörolojik hastalıkların 30 (%19.4) olduğu tespit edildi.

Tüm hastaların takiplerinde sadece 15 (%9.7) hastanın öldüğü görüldü. Ölümler arasında ise en sık ölümün %80 oranla 65 yaş altında gerçekleştiği saptandı (p=0.027).

Çalışmada hastaların yaş sınırı 65 olarak alınıp yanığın anatomik yeri ile ölüm arasındaki ilişki incelendiğinde baş boyun yanıklarının (%65.2) anlamlı olarak 65 yaş altında görüldüğü (p=0,005) ve yine ölüm (%80) oranının 65 yaş altında anlamlı olarak (p=0,027) daha sık görüldüğü tespit edildi. 65 yaş ve üzerinde en sık yanık lokalizasyonunun ekstremiteler olduğu saptandı (Tablo 3).

Hastaların yanık şiddeti, etiolojisi, yaş ve ırk parametreleri ile ölüm arasındaki ilişkiye bakıldığında ise ölüm ile yanık şiddeti arasında logistik regresyon analizine göre bağımsız bir ilişki olduğu görüldü (P<0.001).(Tablo 4).

Hastaların yanık etiolojileri ile hastanede yatış süreleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken (Tablo 5), yanık şiddeti ile ilişkiye bakıldığında ise hafif yanıklarda yatış süresi median değeri 7(1-61) gün iken, şiddetli yanıklarda 12(1-39) gün olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p=0,008).

Tablo 3. 65 yaş üzeri ve altı hastaların yanık yerleri ile ölüm oranları arasındaki ilişki

Yaş	≥65 yaş n (%)	55-65 yaş n (%)	p değeri
Baş boyun	16(34.8)	30(65.2)	P=0.005
Kol	42(52.5)	38(47.5)	P=0.189
El	38(52.1)	35(47.9)	P=0.263
Ön gövde	30(49.2)	31(50.8)	P=0.743
Arka gövde	12(41.4)	17(58.6)	P=0.494
Kalça	9(36)	16(64)	P=0.225
Perine	1(14.3)	6(85.7)	P=0.075
Bacak	30(38.5)	48(61.5)	P=0.037
Ayak	27(41.5)	38(58.5)	P=0.257
Ölüm	3(20)	12(80)	P=0.027

Tablo 4. Yanık Şiddeti ile Ölüm Arasındaki İlişki

Parameters	Oddsratio	95% confidenceinterval	P value
Yanık şiddeti	64.5	15.088 275.736	P<0.001*

*: istatistiksel olarak anlamlı.

(Backwardstepwise model kullanılmış ve son model (adım-4) bu tabloda sunulmuştur.)

Tablo 5. Yanık etiolojileri ile yatış süresi arasındaki ilişki

	Alev	Haşlanma	Kimyasal	Elektrik	P value
LOS median (min-max) (gün)	7(1-61)	6(1-30)	6(1-9)	3(2-30)	0.178

LOS: length of stay (hastanede kalış süresi)

Tartışma

Yanık yaralanmaları tüm dünya için bir tehlike ve her birey için olası bir sağlık sorunudur. Yanık vakaları bir anlık dikkatsizlik veya kişinin kendini yanık etkeninden koruyamaması nedeniyle ortaya çıkar. Kendine bakamayan bireylerin özellikle yaşlı nüfusun, bakım vericilerinin anlık dalgınlığı, ilgisizliği veya dikkatsizliği ile yanık vakaları gerçekleşebilir. Unutulmaması gereken en önemli ayrıntı, yanık yaralanmalarının her durumda "önlenebilir" olmasıdır (15). Genel olarak yanık oranları azalma eğiliminde (16) olmasına rağmen bazı çalışmalar yaşlı popülasyonun hızlı büyümesi ve bu popülasyonun yaralanmalara karşı savunmasızlığı nedeniyle yaşlılıkta yanık insidansında artış bildirmişlerdir (17,18,19).

Yaşlılardaki yanık vakalarını incelediğimiz çalışmamızda %62.7 oranıyla kadın cinsiyet hakimiyeti vardı. İrklarına göre incelediğimizde ise Türklerde kadın, Suriyelilerde erkek cinsiyette daha fazla yanık vakası vardı. Literatüre baktığımızda bazı çalışmalarda kadın hakimiyeti (18,19) bazı çalışmalarda ise erkek hakimiyeti (20) mevcut olduğu görüldü. Bu farklılık, farklı ülkeler ve bölgeler arasındaki cinsiyet dağılımındaki farklılıklar ve aile içinde kadın ve erkek arasındaki farklı işbölümü ile ilgili olabilir.

Yaşlı hastalarda kırsal ve kentsel yerleşimlerine göre yanık

oranları ile ilgili literatür verilerine bakıldığında 2020 yılında yayınlanan Çin'de 109 yaşlı yanık hastasının incelendiği bir çalışmada kırsal ve kentsel yanık oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamış (21). Biz de çalışmamızda total yanık hastaları kapsamında literatüre benzer şekilde kırsal ve kentsel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik. Ancak ırklara göre incelediğimizde ise Suriyelilerde kırsal kesimde daha fazla yanık vakası olduğu görüldü. İrk farklılığının nedeni olarak bölgede Suriyelilerin sosyoekonomik, kültürel ve barınma alanları açısından daha kısıtlı imkanlara sahip olması sebebiyle kırsal alanlarda yaşamalarına bağlanabilir.

Yanık nedenleri incelendiğinde çalışmamızda en sık haşlanma (%48.4) sonrasında alev (%39.4) yanıkları olduğunu gördük. Literatüre baktığımızda Wang ve ark. yaptığı çalışmada %83.4 oranla haşlanma yanıklarının ilk sırada olduğu, 2019 yılında 86 yanıklı geriatrik hastanın incelendiği bir başka çalışmada haşlanma yanıklarının %48.8, alev yanıklarının %39.5 olduğu görüldü (21,22). Çalışmamızda Suriyelilerde ise en sık yanık nedeninin alev yanıkları olduğu görüldü. Saptadığımız ve literatürle uyumlu olan sonuçlarımızı bölge halkının yaşam şekillerinden özellikle beslenme, ısınma amacıyla haşlanma ve alev tarzı yanıklara sebep olabilecek etmenlerle daha sık etkileşimde olmalarına bağlayabiliriz.

Mortalite yanık ilişkisi üzerine literatür taramamızda çalışmalar arasında farklılıklar olduğunu gördük. İlhan ve ark. yaptığı çalışmada mortalite oranını %10.9 olarak kaydetmiştir (23), Zarei ve ark. %33.4 gibi yüksek mortalite oranları (24), Demirel ve ark. ülkemizde yaptıkları çalışmada mortalite oranını %30.4 bildirmişlerdir (25). Wang ve ark. yaptığı geriatrik hasta grubundaki çalışmada ise mortalite oranı %24.8 olarak belirtilmiştir (21). Çalışmamızda ise mortalite oranı %9.7 olup 65 yaş sınır alındığında ölümlerin %80 sıklıkla bu yaş sınırı altında olduğunu saptadık. Bulgularımıza baktığımızda özellikle inhalasyon yanıklarının olduğu baş-boyun yanıkları 65 yaş altında en sık oranda olup mortalite oranındaki yüksekliğin nedeni olabilir. Tüm bu literatür çalışma verileri ile bizim sonuçlarımız neticesinde yanık ile meydana gelen mortalitede yaş, cinsiyet arasında anlamlı ilişki olmadığı ancak yanık anatomik bölgesinin, şiddetinin ve komorbid hastalık varlığının etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Yanıkların anatomik bölgelerine göre baktığımızda en sık oranda üst ve alt ekstremitelerde olduğunu gördük. Ülkemizde 2019 yılında yaşlı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada en sık (%31.25) yanık bölgesi olarak alt ekstremitede olduğunu bildirmişlerdir (22). Yaşlılarda hareket kısıtlılığının artması, kendi başlarına desteksiz aktif yaşamda zorlanabilmeleri, bakım problemleri yaşamaları nedenleri ile çoğu zaman tek başına kalıp özellikle de ekstremitelerde yanık yaralanmalarına neden olabilecek durumlarla karşılaşmaları artmaktadır.

Hastaların vücut yüzey alanına göre şiddeti incelendiğinde ise literatürde yapılan bir çalışmada %67.79 unda TBSA %0-10 arası olup hafif şiddette, %14.72 si ise TBSA %11-20 arası olup orta şiddette yanık olarak raporlanmıştır (26). Yine bir

başka çalışmada Wang ve ark. TBSA'ları %30-49, %50-69 ve >%70 olarak sınıflandırıp hasta dağılımlarını sırasıyla %72.5, %19.3 ve %8.3 olarak bildirmişlerdir (21). Biz de çalışmamızda yanık şiddetini incelediğimizde literatürle uyumlu olarak en sık %55.3 oranla orta, %31.6 oranla da hafif şiddette yanık yaralanması saptadık. Şiddetli ve kritik yanık yaralanmalarının geriatrik yaşlara kıyasla daha çok genç üretken iş hayatında görülmesi nedeniyle bu TBSA oranına göre hafif ve orta yanık şiddetinin ağırlıkta olduğunu düşünebiliriz.

Yanık şiddeti ile hastanede kalış süreleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde yanık şiddetinin artması ile hastane uzun kalışlarının 12 (1-39) gün olacak kadar arttığını gördük. Literatüre baktığımızda ise Wearn ve ark. yaptığı çalışmada hastane kalış süresi olarak 12 (4-30) gün olarak bildirmişlerdir (27). Yine Qian ve ark. çalışmasında hastalık şiddeti ile hastane kalış süresi arasında doğru orantılı ilişki olduğu bildirilmiştir (26). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak yanık şiddetinin artması ile hastane kalış süresinin arttığını saptadık. Bu süredeki artışın bir diğer sebebi olarak da yaşlı hastalardaki komorbidite olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak yaşlı nüfustaki yanık yaralanmalarını incelediğimiz bu çalışmada bölgesel nüfus, Suriyeli mülteci sayısı, yaşam koşulları gibi etkenler göz önüne alındığında genç hastalara ve bölge halkına kıyasla bu özel hasta grubunda tıbbi bakım ihtiyacının fazla ve önemli olduğunu söyleyebiliriz. Yanık hastaları içerisinde bu yaş grubunda gerek eşlik eden hastalıklar gerekse yaşlanmanın sistemsel etkisi nedeniyle her adımda multidisipliner yaklaşım ile azalan mortalite ve morbiditeyi yakalayabiliriz. Yine bu yaş grubunda yanıklara yönelik önleyici tedbirlerin alınması, Suriyelilerin yaşam koşullarının iyileştirilmesine yönelik düzenlemelerin planlanması ve her adımda gerekli sosyal desteğin verilmesi ile yaşlı yanık yaralanmalarında sonuçları iyileştirebiliriz.

Sınırlılıklar

Çalışmamızın bazı önemli kısıtlılıkları vardır. Geriye dönük ve tek merkezde yapılması ilk ve en önemli kısıtlılığdır. Vaka sayısının azlığı bir diğer kısıtlılıktır. Eksik veriler nedeniyle vaka sayısının az olması ile sonuçlar üzerinde etkili olabilecek bazı vakalar çalışma dışı bırakılmış olabilir. Vaka sayısının yeterli olması ile ileriye dönük ve çok merkezli çalışmalar mevcut sonuçlara olumlu katkı sağlayacaktır.

Etik onam: Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onam alınmıştır (Tarih;06.06.2022 No: 22.11.03)

Yazar Katkıları:

Konsept: H.A.D., Ç.Ç., N.D.

Literatür Tarama: H.A.D.

Tasarım: H.A.D.

Veri toplama: H.A.D., N.D.

Analiz ve yorum: H.A.D., Ç.Ç.

Makale yazımı: H.A.D.

Eleştirel incelenmesi: H.A.D., Ç.Ç., N.D.

Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Yok

Kaynaklar

1. Çinal H, Barın EZ. Five Years of Experience In A Burn Care Unit: Analysis Of Burn Injuries In 667 Patients. Van Medical Journal. 2020; 27(1): 56-62.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018; 10159:1789-858.
3. Zor F, Ersoz N, Külahci Y, Kapi E, Bozkurt M. Gold standards for primary care of burn management. Dicle Medical Journal. 2009; 36(3): 219-225.
4. Keck M, Lumenta DB, Andel H, Kamolz LP, Frey M. Burn treatment in the elderly. Burns. 2009; 35(8):1071-1079.
5. Düzgün AP, Özmen MM, Senel E, Coşkun F. Factors influencing mortality in elderly burn patients. Geriatri. 2003; 6 (2): 55-58.
6. Abu-Sittah GS, Chahine FM, Janom H. Management of burns in the elderly. Ann Burns Fire Disasters. 2016; 29:249-245.
7. Li XL, Peng Y, Shang XZ, Liu SL. Epidemiologic investigation of geriatric burns in Southwest China. Burns. 2009;35: 714-8.
8. Mabrouk A, Maher A, Nasser S. An epidemiologic study of elderly burn patients in AinShams University burn unit, Cairo, Egypt. Burns. 2003;29:687-90.
9. Gaucher S, Grabar S, Fragny D, Lecam B, Stéphanazzi J, Wassermann D. Burns in older people. Epidemiology, surgical management and outcome in a university hospital referral burn unit, 1994-2004. Eur Geriatr Med. 2012;3:43-8.
10. Açıkcel C, Eren F, Çeliköz B. Bir yanık ünitesinde yatarak tedavi edilen akut yanıklı hastaların maliyeti. Türk Plast Rekonstr Est Cer Derg. 2002; 10(2):186-189.
11. Acar B, Acar İH, Alhiraki OA, Fahham O, Erim Y, Acarturk C. The Role of Coping Strategies in Post-Traumatic Growth among Syrian Refugees: A Structural Equation Model. Int J Environ Res Public Health. 2021; 21;18(16):8829.
12. Önder N. Türkiye'de geçici koruma altındaki Suriyelilere yönelik sağlık politikalarının analizi. Göç Araştırmaları Dergisi. 2019; 5(1):110-165.
13. Akelma H, Kılıç ET. Savaş, Yanık ve Çocuk: Suriye Savaşının Hastanemiz Yanık Ünitesine Yansımaları. STED/Süreklili Tıp Eğitimi Dergisi. 2019; 28(5):312-319.
14. Pham TN, Kramer CB, Wang J, Rivara FP, Heimbach DM, Gibran NS, et al. Epidemiology and outcomes of older adults with burn injury: an analysis of the National Burn Repository. J Burn Care Rehabil. 2009;30(1):30-6.
15. Akkoç MF, Bülbüloğlu S, Özdemir M. The Effects of Lockdown Measures due to COVID-19 Pandemic on Burn Cases. Int Wound J. 2021; 18:367-374.
16. Smolle C, Cambiaso-Daniel J, Forbes AA, Wurzer P, Hundeshagen G, Branski LK, et al. Recent trends in burn epidemiology worldwide: A systematic review. Burns. 2017; 43(2):249-257.
17. Yen CI, Chiou MJ, Kuo CF, Liao HT. Determination of risk factors for burn mortality based on a regional population study in Taiwan. Burns. 2018; 44(6):1591-1601.
18. Cheng W, Shen C, Zhao D, Zhang H, Tu J, Yuan Z, et al. The epidemiology and prognosis of patients with massive burns: A multicenter study of 2483 cases. Burns. 2019; 45(3):705-716.
19. Brusselaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot S. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. Crit Care. 2010; 14(5):R188.

20. Bayuo J, Botchway AE. Burns among older persons: A narrative review. *Burns Open*. 2017; 1:2–8.
21. Wang W, Zhang J, Lv Y, Zhang P, Huang Y, Xiang F. Epidemiological Investigation of Elderly Patients with Severe Burns at a Major Burn Center in Southwest China. *Med Sci Monit*. 2020; 26:e918537.
22. Yavuz E, Karagülle OO. Management of geriatric burn patients in one center with burn unit and the factors correlated with mortality. *Journal of Harran University Medical Faculty*. 2019;16(2):310-315.
23. İlhan E, Cengiz F, Demirkuran MA, Yılmaz S, Deneçli AG. İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yanık Ünitesi'nde 15 aylık deneyimimizin değerlendirilmesi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2011; 27(3): 154-58.
24. Zarei M-R, Dianat S, Eslami V, Harirchi I, Boddouhi N, Zandieh A, et al. Factors associated with mortality in adult hospitalized burn patients in Tehran. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2011; 17(1):61
25. Demirel Y, Çöl C, Özen M. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yanık Servisinde bir yılda izlenen hastaların değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2001; 23(1):15-20.
26. Qian W, Wang S, Wang Y, Zhang X, Liu M, Zhan R, et al. Epidemiological and clinical characteristics of burns in the older person: a seven-year retrospective analysis of 693 cases at a burn center in south-west China. *Burns Trauma*. 2020; 23;8:tkz005.
27. Wearn C, Hardwicke J, Kitsios A, Siddons V, Nightingale P, Moimemen N. Outcomes of burns in the elderly: revised estimates from the Birmingham Burn Centre. *Burns*. 2015; 41(6):1161-8.

Is FiLaC™ the Ideal Choice for Initial Treatment of Anal Fistula as a Minimally Invasive Treatment Option?

FiLaC™, Minimal İnvazif Tedavi Seçeneği Olarak Anal Fistülde Başlangıç Tedavisinde İdeal Tercih mi?

Hüseyin YÖNDER¹ , Faik TATLI² 

¹ Harran University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Sanliurfa, Türkiye

² Private Metrolife Hospital, Clinic of General Surgery, Sanliurfa, Türkiye

Abstract

Background: The laser method (FiLaC™) has recently emerged as a minimally invasive treatment option in the treatment of anal fistula. Anal incontinence and fistula recurrence after anal fistula surgery are postoperative problems that complicate the treatment. In our study, we aimed to investigate the effectiveness of the film method in the treatment of anal fistula and in which cases it should be preferred in the treatment.

Materials and Methods: Twelve patients who underwent FiLaC™ diode laser at Derik State Hospital between July 2017 and August 2018 were included in the study. Patients were analyzed retrospectively in terms of age, gender, development of incontinence, recovery and return to work, fistula types, MRI findings, and complications.

Results: 11 of the patients included in the study were male and 1 female and the mean age was 46. Intraoperative complications were not observed in any of the patients. The mean follow-up period was 13.5 (7-19) months. Complete recovery was observed in 4 (33.3%) patients in the follow-ups of the patients, while no improvement was achieved in 8 (66.7%) patients.

Conclusions: The FiLaC™ procedure for the treatment of anal fistula is a safe, minimally invasive, sphincter-sparing treatment option with low efficacy. However, it can be preferred as an initial treatment in high-level fistulas and in patients who want minimally invasive intervention.

Key Words: FiLaC™, Anal fistula, Recurrence

Öz.

Amaç: Lazer yöntemi (FiLaC™), son zamanlarda anal fistül tedavisinde minimal invazif tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Anal fistül cerrahisi sonrası anal inkontinans ve fistül nüksü tedaviyi zorlaştıran postoperatif sorunlar olarak karşımıza çıkar. Çalışmamızda FiLaCTM yönteminin anal fistül tedavisinde etkinliğini ve tedavide hangi durumlarda tercih edilmesi gerektiğini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Temmuz 2017 ile Ağustos 2018 yılları arasında Derik Devlet Hastanesi'nde FiLaC™ diyet lazer uygulanan 12 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar retrospektif olarak yaş, cinsiyet, inkontinans gelişimi, iyileşme ve işe dönüş zamanı, fistül tipleri, MR bulguları ve komplikasyonlar açısından analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 11'ü erkek 1 kadın olup yaş ortalaması 46 idi. İntraoperatif komplikasyon hiçbir hastada görülmedi. Ortalama takip süresi 13,5 (7-19) ay idi. Hastaların takiplerinde 4 (%33,3) hastada tam iyileşme gözlenirken, 8 (%66,7) hastada ise iyileşme sağlanamadı.

Sonuç: Anal fistül tedavisi için FiLaC™ prosedürü, güvenli, minimal invaziv, sfinkter koruyucu bir tedavi seçeneği olup düşük etkinliğe sahiptir. Ancak yüksek seviyeli fistüllerde, minimal invazif girişim isteyen hastalarda başlangıç tedavisi olarak tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: FiLaC™, Anal fistül, Nüks

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Hüseyin YÖNDER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Harran Üniversitesi Osmanbey Yerleşkesi,
Şanlıurfa-Mardin Karayolu Üzeri 18. Km.
63300 Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: huseyinyonder@harran.edu.tr

Received / Geliş tarihi: 31.05.2022

Accepted / Kabul tarihi: 19.07.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1093064

Our clinical study was presented orally at the selected poster presentation session at the 17th Turkish Colon and Rectal Surgery Congress (April 9-12, Regnum Carya Congress Center/Antalya) on 10.04.2019.

Introduction

Anal fistula is a disease in which more than 90% of cases are of cryptoglandular origin and occurs after anorectal abscesses (1). According to the Parks classification, fistulas are divided into four main groups; intersphincteric, transsphincteric, suprasphincteric and extrasphincteric (2) (Figure 1). Although temporary relief is provided with antibiotics and analgesics in the acute period, the definitive treatment of the disease is surgery (3). In addition to seton application, fistulectomy and fistulotomy among surgical treatment methods, new methods such as intersphincteric fistula tract ligation (LIFT), video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) and FiLaC™ diode laser have recently been used. The main purpose of fistula surgery; permanent recovery and preservation of anal continence.

The Seton method is a surgical method that preserves the function of the sphincter muscle and reduces urinary incontinence compared to other methods. Fistulotomy is reported to be the most effective method in the treatment of anal fistulas and the cure rate is >90% (4-6). However, patients treated with fistulotomy are at risk of developing anal sphincter dysfunction after surgery. This risk is higher in women, those with complex fistula, those with preoperative incontinence problems, and those with recurrence or previous anorectal surgery (6,7). When the fistulotomy method is used to treat high-level fistulas, there is increased concern about the risk of continence impairment due to anal sphincter damage that may occur during surgery (8). Therefore, various "sphincter sparing" techniques such as fibrin glue, use of anal fistula plugs, anorectal advancement flap, and ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT) have been described to minimize concerns regarding functional outcomes in the surgical treatment of fistulas. These approaches were initially promising, but the success rates reported in the literature showed conflicting results (9). None of these treatments has been universally accepted as the gold standard surgical approach for fistula treatment. One of the new methods, FiLaC™, was first used by Wilhelm (10) in 2011 for the treatment of anal fistulas. This procedure involved complete removal of the entire length of the fistula tract, closure of the fistula's internal opening using a diode laser source and a radial laser probe. The most important feature of FiLaC™ is that the laser tip used does not damage the sphincters and other structures. The FiLaC™ approach is designed to simultaneously eliminate both the anal gland/crypt and the epithelial layer of the fistula via photothermal effect while closing both internal and external fistula openings. Major causes of fistula recurrence in other techniques such as bioprosthetic plugs and fibrin plugs include missed or untreated internal openings, inadequate drainage of the intersphincteric space, missed sideways and/or fistula epithelial remnants, and granulation tissue (11-13).

In our study; We aimed to present the results of patients for whom we used the FiLaC™ method in the treatment of anal fistula.

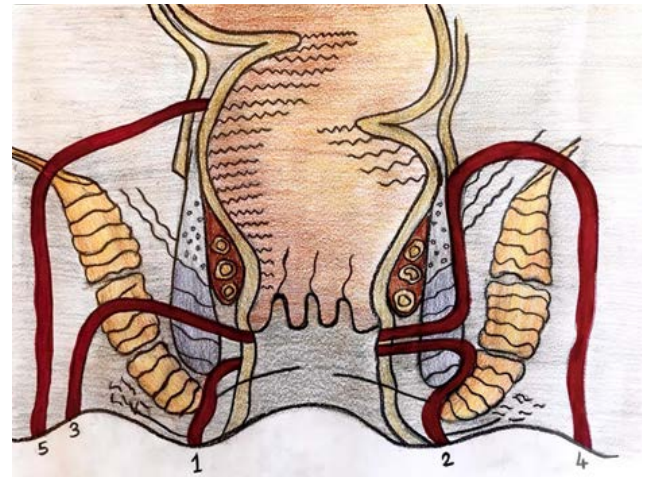


Figure 1. Park's Classification

1:superficial fistula, 2:intersphincteric fistula, 3:transsphincteric fistula, 4:suprasphincteric fistula, 5:extrasphincteric fistula

Materials and Methods

Twelve patients who underwent FiLaC™ diode laser at Derik State Hospital between July 2017 and August 2018 were included in the study. Our study is a retrospective clinical study and informed consent was obtained from all patients who underwent the FiLaC™ procedure. The study was approved by the Ethics Committee of Harran University (Date: 21/03/2022 - HRÜ.22/06/13). Fistulas were classified according to the Parks classification system (Figure 1). All patients were evaluated by preoperative clinical examination and classified using contrast-enhanced pelvic magnetic resonance imaging (MRI). Demographic data (age, gender), details of fistula type, and previous surgical treatments were recorded. Postoperative complications and follow-up times were evaluated. Preoperatively, mechanical bowel preparation with an emptying enema was performed in all patients, and 1 g of cefuroxime and 500 mg of metronidazole were administered intravenously. They received two more doses of 500 mg intravenous metronidazole within 24 hours of surgery.

FiLaC™ diode laser method

The FiLaC™ diode laser emits energy of 100-120 joules/cm at a wavelength of 1470 nm. This composition is believed to result in more effective local tissue resorption and protein denaturation. It is also thought to provide the most ideal absorption curve in water. When the temperature exceeds 100°C, the evaporation effect is seen in the form of white smoke. Using a radial tip laser destroys granulation and epithelial tissue. The procedure affects an area of 2-3 mm and causes more controlled tissue damage using less force (10). Closure of the fistula channel by coagulation is achieved by slowly pulling the laser probe out of the fistula channel at a rate of about 3 seconds per cm. This process should continue until it coagulates and the external opening of the fistula is closed.

Surgical Technique

Our patients were operated on under spinal anesthesia. Following anesthesia, patients were placed in the lithotomy position, with sterile drapes. The internal and external mouths of the fistula were determined. The laser probe was inserted into the external opening, extended along the fistula tract, and passed through the internal opening (Figure 2). The tip of the probe was then pulled a few millimeters into the inner opening. The laser was applied at an energy level of 100 joules. The procedure was continued by gradually pulling out the probe at 5mm intervals. After every 3 shots, the laser probe was removed and the tip of the probe was cleaned with gauze dipped in hydrogen peroxide to prevent charring. The process continued until the probe tip came out of the outer opening. The internal opening was closed with 3/0 vicryl sutures, the external opening was not sutured.



Figure 2. Laser probe inside the fistula tract

Results

Of the 12 patients included in the study, 11 were male and 1 was female, and the mean age was 46 years. The distribution of patients according to fistula types is given in Table 1. Mean follow-up was 13.5 months (range, 7-19 months). After 1 year, the patients were followed up at 3-month intervals by telephone. All patients were discharged after one or two days of uneventful hospital stay. None of the patients needed opioids or iv analgesics. All patients were able to work, drive or walk the day after the procedure. FiLaC™ failed to close the fistula tract in 8 of 12 patients. These cases were categorized as failed procedures. Patients with failed FiLaC™ procedures had one extrasphincteric, five transsphincteric, and two intersphincteric fistulas. The success rate with FiLaC™ is 33.33%. In the patient with extrasphincteric fistula, our next choice was the loose seton technique. The other seven patients had transsphincteric and intersphincteric fistulas and did not consent to a se-

cond laser application session. Our next choice for these patients was the tight seton technique.

Table 1. Classification and data

Characteristics	Number of patients n (%)
Park's classification	
intersphincteric	4 (33)
transsphincteric	7 (58)
extrasphincteric	1 (9)
preoperative seton use	3
recurrence	8
follow-up time	15 (7-19)
incontinence	0 (0)
Time to return to work	5 (3-8)

Discussion

Anal fistulas are treated surgically. The aim of fistula surgery is to permanently remove the inflammatory process without compromising stool continence. Fistulotomy is considered the gold standard in anal fistula surgery. However, this treatment is more successful in treating intersphincteric fistulas and lower transsphincteric fistulas and superficial fistulas. Higher level fistulas can cause undesirable consequences such as anal incontinence and recurrence. Although evidence suggests that this condition has been known and treated for thousands of years, few studies in the literature offer a critical and comprehensive discussion of the factors associated with relapse and incontinence. However, identifying associated risk factors may contribute to reducing such complications. Complications such as anal incontinence and fistula recurrence following fistulotomy to treat high fistulas have prompted surgeons to seek other treatments. Their goal is to prevent anal incontinence and recurrence. The traditional treatment for complex anal fistulas is seton placement (14). Basically, seton placement is based on the principle that the inner and outer openings of the fistula are combined with a stylet and tied using a non-absorbable suture (silk, polypropylene, polyester). Technically, it can be applied in two ways as loose or tight seton. With this method, the treatment process continues by squeezing the seton and gradually cutting the tissue. Therefore, this technique is recommended to reduce the risk of postoperative fecal incontinence (14,15). Vial et al. (15), the fecal incontinence rate determined in a systematically reviewed study using the seton procedure was between 5.6-25.2%, and the recurrence rate was between 3-5% in 19 case series and 448 patients. The LIFT method, on the other hand, was first defined as a sphincter-sparing method for the treatment of fistulas in 2007 (16). In subsequent studies, the technique has been proposed for the treatment of primary and recurrent anal fistulas. Malakorn et al. (17) in a retrospective clinical study involving 251

cases found that this technique had a high success rate in low transsphincteric and half horseshoe fistulas, and a low success rate in high transsphincteric and horseshoe fistulas. There was no case of anal incontinence in this study.

In a retrospective clinical study of complicated anal fistulas conducted by Xu and Tang (18) in 2017, there was a 40% recurrence rate and 1 in 55 patients developed fecal incontinence. Fibrin glue was the first biological material used in the treatment of anal fistula (19). It has been shown that platelet-derived growth factors or material enriched with platelet-rich fibrin, when used to treat perianal fistulas, accelerate tissue growth and provide closure of the fistula tract (20). In 2015, Lara et al. (21) reported that 40 (66%) of them showed anal fistula closure in a mean follow-up period of 24 months in a prospective multicenter study involving 60 patients, and anal incontinence did not develop in any of the patients. The success rate for intersphincteric fistulas is 87.5% (n = 8), 61.54% (n = 13) for low transsphincteric fistulas, 64.52% (n = 31) for medium transsphincteric fistulas, 57.14% for high transsphincteric fistulas (n = 7) and 100% for suprasphincteric fistulas (n = 1). In this study, it was observed that there were few suprasphincteric fistulas and the procedure was not applied in cases with horseshoe fistula. Several other methods have been tried to reduce recurrence and anal incontinence in the treatment of complicated anal fistulas. Some of these methods include bioprosthetic plugs and anorectal tissue flaps (22-24). However, these methods failed to produce the desired results in terms of tissue healing and fistula closure and did not prevent recurrence. The laser energy transmitted to the fistula channel by the diode laser radial tipped fiber used in our study destroys the endoluminal granulation tissue and the epithelial wall of the fistula tract. Simple diathermy cannot achieve the same results as it does not produce the tissue reduction effect that regulates thermal damage in the normal sphincter muscle and cannot be controlled as easily as the laser. In our study, the FiLaC™ procedure was used in patients with intersphincteric fistulas, low and high transsphincteric fistulas, and extrasphincteric fistulas. The optimum shrinkage effect achieved by the heat dissipated by the radial tip fiber is limited by radial penetration by the fistula lumen. 2-30 mm depth of the fistula channel. It is believed that a wavelength of 1470 nm is more effective in creating shrinkage and denaturation and has an optimal absorption curve in water. Surgical trauma is very low, and the hyperthermic effect is considered minimal and reversible (25). The patients were called for weekly control in the first month after discharge. One month later, patients were followed up at 3-month intervals for the first year. After the first year, the patients were called by phone and asked if they had any complaints. After 12 months, phone calls were made. The median follow-up period of our patients was 15 months. Eight cases were considered unsuccessful at 12 weeks postoperatively. One of these patients had an extrasphincteric fistula. Of the other patients, four had high transsphincteric fistulas, two had intersphincteric fistulas,

and one had low transsphincteric fistulas. Not all relapsed patients accepted a second FiLaC™ session and requested further treatment procedures. Because FiLaC™ is a "blind" procedure, small secondary pathways can be difficult to detect during surgery. This can be considered a disadvantage of the procedure, as it can lead to relapse. Previous studies have reported severe anal pain in a significant proportion of patients treated with a high-energy laser (980 nm diode laser). This can occur as a result of using higher volumes of laser energy to be successful. In our study, we routinely used 1470 nm diode laser instead of 980 nm diode laser for FiLaC™. None of our patients needed postoperative IV analgesic administration. In a study on the FiLaC™ procedure, Terzi et al. (26) reported that they achieved complete recovery in 40% of the patients when they published their long-term results, which included 103 patients. In yet another prospective cohort study, Marref et al. (27) presented their results in 69 consecutive patients. According to these results, 45.6% improvement was observed in the median follow-up period of 6.3 months. Nordholm-Carstensen et al. (28) They published the results of 68 patients in another original article they published. Although there were patients who had repeated laser application, the success rate remained at 44.1%. The median follow-up was 19 months. In our study, we achieved a 33.3% success rate, which is slightly lower than those reported in similar studies. We attribute this difference to the lower number of patients in our study compared to other studies and to poor postoperative self-care conditions in our patients. At the same time, a second laser session was not applied to any of our patients in our study. FiLaC™ requires more costly equipment compared to other sphincter sparing procedures; however, the diode laser platform is easily portable and has many other surgical applications, such as the treatment of varicose veins. Therefore, the machine can be shared by different specialists in an organization, thus reducing overall costs. It should be noted that disposable diode radial laser probes are moderately expensive, but still less expensive than most fistula plugs. In the light of the results of our study, FiLaC™ is a safe and low morbidity treatment method for anal fistulas. Because it preserves the sphincter complex and anal continence, this procedure should be promoted as one of the options for the treatment of complex anal fistulas, especially in patients with weak sphincters. However, this procedure has a low success rate. Therefore, it can be preferred in the initial treatment in patients who demand minimally invasive treatment. Larger series and multicenter randomized studies are needed to confirm the results of this study.

Ethical Approval: The study was approved by the Ethics Committee of Harran University (Date: 21/03/2022 - HRÜ.22/06/13)

Author Contributions:

Concept: H.Y.

Literature Review: H.Y.

Design: H.Y.

Data acquisition: H.Y.

Analysis and interpretation: H.Y., F.T.

Writing manuscript: H.Y., F.T.

Critical revision of manuscript: H.Y., F.T.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Author(s) declared no financial support.

References



- Nelson R. Anorectal abscess fistula: what do we know? *Surgical Clinics*. 2002; 82(6):1139-51.
- Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *British Journal of Surgery*. 1976; 63(1):1-12.
- Zeren S, Sobutay E, Ağca B, Durmuş A, Sarı K. A retrospective study of our surgical treatment experience in perianal fistulas. *Okmeydanı Journal of Medicine*. 2011; 27(2):76-8.
- Hall JF, Bordeianou L, Hyman N, Read T, Bartus C, Schoetz D et al. Outcomes after operations for anal fistula: results of a prospective, multicenter, regional study. *Dis Colon Rectum*. 2014; 57(11):1304-08.
- Abramowitz L, Soudan D, Souffran M, Bouchard D, Castinel A, Suduca JM et al, for the Groupe de Recherche en Proctologie de la Société Nationale Française de Colo-Proctologie and the Club de Réflexion des Cabinets et Groupe d'Hépatogastroentérologie. The outcome of fistulotomy for anal fistula at 1 year: a prospective multicentre French study. *Colorectal Dis*. 2016; 18(3):279-85.
- García-Aguilar J, Belmonte C, Wong WD, Goldberg SM, Maddoff RD. Anal fistula surgery. Factors associated with recurrence and incontinence. *Dis Colon Rectum*. 1996; 39(7):723-29.
- Jordán J, Roig JV, García-Armengol J, García-Granero E, Solana A, Lledó S. Risk factors for recurrence and incontinence after anal fistula surgery. *Colorectal Dis*. 2010; 12(3):254-60.
- Atkin GK, Martins J, Tozer P, Ranchod P, Phillips RK. For many high anal fistulas, lay open is still a good option. *Tech Coloproctol*. 2011; 15(2):143-50.
- Adegbola SO, Sahnun K, Pellino G, Tozer PJ, Hart A, Phillips RKS et al. Short-term efficacy and safety of three novel sphincter-sparing techniques for anal fistulae: a systematic review. *Tech Coloproctol*. 2017; 21(10):775-82.
- Wilhelm A. A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. *Tech Coloproctol*. 2011; 15(4):445-49.
- Wałęga P, Romaniszyn M, Nowak W. VAAFT: a new minimally invasive method in the diagnostics and treatment of anal fistulas--initial results. *Pol Przegl Chir*. 2014; 86(1):7-10.
- Grolich T, Skricka T, Robek O, Kala Z, Hemmelova B, Hrivnak R. Role of video assisted anal fistula treatment in our management of fistula-in-ano. *Acta Chir Iugosl*. 2014; 61(2):83-5.
- Seow-En I, Seow-Choen F, Koh PK. An experience with video-assisted anal fistula treatment (VAAFT) with new insights into the treatment of anal fistulae. *Tech Coloproctol*. 2016; 20(6):389-93.
- Williams JG, MacLeod CA, Rothenberger DA, Goldberg SM. Seton treatment of high anal fistulae. *Br J Surg*. 1991; 78(10):1159-61.
- Vial M, Parés D, Pera M, Grande L. Faecal incontinence after seton treatment for anal fistulae with and without surgical division of internal anal sphincter: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2010; 12(3):172-78.
- Rojanasakul A, Pattanaarun J, Sahakitrungruang C, Tantiphachiva K. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano; the ligation of intersphincteric fistula tract. *J Med Assoc Thai*. 2007; 90(3):581-86.
- Malakorn S, Sammour T, Khomvilai S, Chowchankit I, Gunarasa S, Kanjanasilp P et al. Ligation of Intersphincteric Fistula Tract for Fistula in Ano: Lessons Learned From a Decade of Experience. *Dis Colon Rectum*. 2017; 60(10):1065-70.
- Xu Y, Tang W. Ligation of Intersphincteric Fistula Tract Is Suitable for Recurrent Anal Fistulas from Follow-Up of 16 Months. *Biomed Res Int*. 2017; 2017:3152424.
- Hjortrup A, Moesgaard F, Kjaergard J. Fibrin adhesive in the treatment of perineal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 1991; 34(9):752-54.
- Malouf AJ, Buchanan GN, Carapeti EA, Rao S, Guy RJ, Westcott E et al. A prospective audit of fistula-in-ano at St. Mark's hospital. *Colorectal Dis*. 2002; 4(1):13-9.
- Lara FJ, Serrano AM, Moreno JU, Carmona JH, Marquez MF, Pérez LR et al. Platelet-rich fibrin sealant as a treatment for complex perianal fistulas: a multicentre study. *J Gastrointest Surg*. 2015; 19(2):360-68.
- Ellis CN, Rostas JW, Greiner FG. Long-term outcomes with the use of bioprosthetic plugs for the management of complex anal fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2010; 53(5):798-802.
- Gustafsson UM, Graf W. Randomized clinical trial of local gentamicin-collagen treatment in advancement flap repair for anal fistula. *Br J Surg*. 2006; 93(10):1202-07.
- Van Onkelen RS, Gosselink MP, Thijsse S, Schouten WR. Predictors of outcome after transanal advancement flap repair for high transsphincteric fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2014; 57(8):1007-11.
- Giamundo P, Geraci M, Tibaldi L, Valente M. Closure of fistula-in-ano with laser-FiLaC™: an effective novel sphincter saving procedure for complex disease. *Colorectal Dis*. 2014; 16(2):110-15.
- Terzi MC, Agalar C, Habip S, Canda AE, Arslan NC, Obuz F. Closing Perianal Fistulas Using a Laser. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2018; 61(5):599-603.
- Marref I, Spindler L, Aubert M, Lemarchand N, Fathallah N, Pommaret E et al. The optimal indication for FiLaC® is high trans-sphincteric fistula-in-ano: A prospective cohort of 69 consecutive patients. *Tech Coloproctol*. 2019; 23(9):893-97.
- Nordholm-Carstensen A, Perregaard H, Hagen KB, Krarup PM. Fistula Laser Closure (FiLaC™) for fistula-in-ano—yet another technique with 50% healing rates? *Int J Colorectal Dis*. 2021; 36(9):1831-37.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) 2022;19(2):251-255.

DOI: 10.35440/hutfd.1093064

Bleeding Control in Pediatric Hypospadias Surgery: Tourniquet and Adrenaline

Çocuklarda Hipospadis Cerrahisinde Kanama Kontrolü: Turnike ve Adrenalin

Tansel GÜNENDİ¹ , Osman Hakan KOCAMAN¹ 

¹ Harran University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Sanliurfa, TÜRKİYE

Abstract

Background: Hypospadias is the most encountered congenital malformation of the newborn penis. Refashioning of the urethra, both physiologically and aesthetically requires a good surgical exposure to perform a scrupulous surgery. To obtain such standards tourniquet application and adrenaline injection have been performed in the past but there is still controversy for the best results.

Materials and Methods: The files of 78 patients, who were operated on for hypospadias repair in our pediatric surgery clinic between November 2017 and April 2022, were reviewed retrospectively. Operations were carried out by a single surgeon using tubularized incised plate urethroplasty (TIPU) technique. The hypospadias cases were grouped according to their meatal locations as to glanular, distal and proximal hypospadias. These patients were then compared in 2 groups by Tourniquet application (TA) and Adrenaline injection (AI) regarding their complications.

Results: In our study group 12 (15,4%) patients had glanular hypospadias, 58 (74,4%) patients had distal hypospadias and 8 (10,2%) patients had proximal hypospadias relating to meatal locations. 12 complications were encountered in total. The overall complication rate was 15,3%. There was statistical significance in complications between tourniquet application and adrenaline injection irrespective of meatal locations. We found no difference in-between glanular, distal or proximal hypospadias cases.

Conclusions: While adrenaline injection has been found with satisfying results in the past, our study showed that tourniquet application is a safe and reliable method obtaining hemostasis in hypospadias surgery. Nevertheless, further randomized studies with larger groups are required to determine the best option.

Key Words: Hypospadias, Hemostasis, Tourniquet, Adrenaline, Children

ÖZ.

Amaç: Hipospadis yenidoğan penisinde görülen en sık konjenital malformasyonudur. Üretranın hem fizyolojik hem de estetik olarak yeniden şekillendirilmesi, titiz bir ameliyat gerçekleştirmek için iyi bir cerrahi alan görünümü gerektirir. Bu standartları elde etmek için geçmişte turnike uygulaması ve adrenalin enjeksiyonu yapılmıştır ancak en iyi sonucun alınıp alınmadığı konusunda hala tartışmalar devam etmektedir.

Materyal ve Metod: Çocuk cerrahisi kliniğimizde Kasım 2017-Nisan 2022 tarihleri arasında hipospadis onarımı nedeniyle ameliyat edilen 78 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Ameliyatlar tek cerrah tarafından tübularize insize plate üretroplastisi (TIPU) tekniği kullanılarak gerçekleştirildi. Hipospadias olguları meatal yerleşimlerine göre glanüler, distal ve proksimal hipospadias olarak gruplandırıldı. Bu hastalar daha sonra Turnike uygulaması (TA) ve Adrenalin enjeksiyonu (AI) ile komplikasyonları açısından 2 grupta karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubumuzda meatal yerleşimine bağlı 12 (%15,4) hastada glanüler hipospadias, 58 (%74,4) hastada distal hipospadias ve 8 (%10,2) hastada proksimal hipospadias vardı. Toplamda 12 komplikasyonla karşılaşıldı. Genel komplikasyon oranı %15,3 idi. Meatal yerleşiminden bağımsız olarak turnike uygulaması ile adrenalin enjeksiyonu arasındaki komplikasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Glanüler, distal ve proksimal hipospadias olguları arasında fark bulunamadı.

Sonuç: Geçmişte adrenalin enjeksiyonu tatmin edici sonuçlar vermesine rağmen, çalışmamız hipospadias cerrahisinde turnike uygulamasının hemostazı sağlayan güvenilir bir yöntem olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, en iyi seçeneği belirlemek için daha büyük gruplarla randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hipospadias, Hemostaz, Turnike, Adrenalin, Çocuk

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Tansel GÜNENDİ

Harran University, Faculty of Medicine,
Department of Pediatric Surgery, Osmanbey Campus. Sanliurfa, TÜRKİYE

E-mail: mitralstenosis@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 28.05.2022

Accepted / Kabul tarihi: 18.07.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1122250

Introduction

Hypospadias is the most common anomaly encountered in boys. Satisfactory results are achieved by providing a straight penis with slit-like meatus, thus aiming for smooth urination and subsequent normal sexual intercourse (1). Although more than 300 operations have been described for this surgery in the English literature, there is no uniform technique to date that guarantees successful results (2). Numerous and varied techniques have been developed for the treatment of these anomalies and are still in clinical practice (3). One of these techniques is tubularized incised plate urethroplasty (TIPU). This surgery was first described and developed by Snodgrass for the repair of distal hypospadias (4), and later the indication for this surgery included mid-penile and proximal penile hypospadias with no chordee or mild chordee (5). The most common problem in these cases is cutaneous fistula, while meatal stenosis is the second most common complication of hypospadias (6).

One of the most common complications during hypospadias surgery is bleeding. Its control is one of the main concerns of every surgeon, and providing this task has several advantages such as better visualization of the operative field, smoother wound healing process, and a better postoperative cosmetic appearance (7,8). To attain this goal, the use of rubber bandages was first introduced by Esmarch according to a report by Klenerman in 1962 (9). Various types of tourniquets have been used in different surgical specialties to control bleeding during surgery. Redman first described the rubber band tourniquet application in hypospadias surgery in 1983 (10). In addition, various authors have suggested that improved results can be obtained with adrenaline injection during hypospadias surgery (4,11,12). Among the advantages of adrenaline injection are the limiting the use of tourniquet, which reduces the effects of reperfusion injury, and providing more effective pain control with an additive effect when intraoperative analgesic injection is required (11,12).

However, to date, there is no consensus among surgeons dealing with pediatric hypospadias on the most effective bleeding control technique. In this study, tourniquet application and adrenaline injection were compared for hemostasis during hypospadias surgery, and their effects on surgical and postoperative outcomes were evaluated.

Materials and Methods

78 patients who were operated by a single surgeon for hypospadias repair surgery in our clinic between November 2017 and April 2022 were included in this study. Patients were first divided into three groups based on meatal location, as described by Hadidi in 2004: glanular, distal, and proximal hypospadias (13). Patients were then randomly allocated into a tourniquet application (TA) group or an adrenaline injection (AI) group by simple randomization of subjects via computer-generated random numbers. Boys older than 1 year and hypospadias anomalies that can be cor-

rected with a single surgery were included in the study. Exclusion criteria were determined as follows: recurrent hypospadias repair; prominent penile chordee; the presence of any disease requiring corticosteroid therapy and a history of hypersensitivity to adrenaline. In some patients, when adequate bleeding control could not be achieved with adrenaline, tourniquet application was added to the operation and the patient was excluded from the study. The ethics committee approved the study (Ethics committee decision number: HRÜ/22.09.31) and written informed consent for the hypospadias operation was obtained from all participants. In the TA group, a rubber band cut out from a surgical glove was knotted at the base of the penis after degloving, and in the AI group, adrenaline of 1/100,000 solution was injected by the side of the incision lines. (Figure 1 and 2) Adrenaline was diluted by adding 0,1 cc of 1:1000 epinephrine to 10 cc of normal saline in a syringe, giving out 9 cc out of the syringe than taking another 10-cc saline into the syringe. Should the need arise, additional doses were given to the patient.



Figure 1. Tourniquet application at the base of penis

Procedures were carried out by a single pediatric surgeon. The operative technique was a two layer tubularized incised urethroplasty defined by Snodgrass. A single-layer flap of dartos was prepared and laid on the sutures, subsequent glansplasty was carried out with subepithelial 6-0 PDS sutures. In the TA group, the tourniquet was bound after the

skin dissection and released in every 10 minutes to minimize ischemia-reperfusion damage. In both groups, bipolar electrocautery was selected for hemostasis. Coban dressing (3M Critical & Chronic Care Solutions, USA) was wrapped around the penis, loosened the next day, and removed post-operatively 48 hours. As the choice of catheter, 8 Fr to 12 Fr Foley or Feeding tube was preferred depending on age and the penis size. It was removed after 3-7 days in glanular cases, 7 days in distal cases, and 14-21 days in proximal cases. In proximal cases, a suprapubic catheter was also inserted, and then was removed after the withdrawal of the urethral catheter.



Figure 2. Adrenaline injected by the side of the incision lines

Statistical analysis

All data were analyzed with SPSS 22 statistical program. Kolmogorov Smirnov test was used to evaluate the distribution of variables. Continuous variables were expressed as mean±standart deviation (SD), and categorical variables as percentages and numbers. Student's t test was used to compare continuous variables. The Chi-squared test was used for comparing the categorical data between the two studied groups. P value smaller than 0.05 was accepted as statistically significant. All analyses were performed with SPSS (version 22, SPSS Inc., Chicago, IL).

Results

78 patients were enrolled in the study. Mean age of the patients was 6,66 ±4,54. The follow up time was between 4 to 12 months. Of these 78 patients, 12 (15,4%) patients had

glanular hypospadias, 58 (74,4%) patients had distal hypospadias, 8 (10,2%) patients had proximal hypospadias relating to meatal locations. 12 complications were encountered in overall groups. The overall complication rate was 15,3%. We had 2 UC fistula and 1 urethral diverticulum in in proximal hypospadias group (37%), 2 UC fistula and 1 glans dehiscence related to wound site infection in distal hypospadias group (5%) and 6 (50%) meatal stenosis in glanular hypospadias group. The characteristics and the complication rates are shown in Table 1.

Table 1. Characteristics depending upon meatus location

Variables	Tourniquet group	Adrenaline Injection group	P
Age, years	8.8±4.50	4.32±3.34	<0.001
Meatus location			
Glanular	6	6	0.234
Distal	33	25	
Proximal	2	6	

3 of the 4 fistulas developed throughout the 6 months period post-operatively and 1 fistula healed spontaneously. These 3 fistulas were operated 6 months later after several urethral dilations. In six meatal stenosis complications that were seen in glanular hypospadias, urethral dilations were done in office which resolved after several attempts. One diverticulum complication and one glans dehiscence were managed with re-do TIPU. Diverticulum patient needed a third operation and total re-operation rate was 7%.

There was statistical significance regarding the age of the patients between TA and AI groups. The complications rates were higher in AI group and the difference was statistically significant. Patients were divided into 3 subgroups related to meatal locations and were compared accordingly. There was no statistical significance between hypospadias types. The general characteristics and complications are shown in Table 2.

Table 2. Complications compared in Tourniquet versus Adrenaline injection group

Variables	Tourniquet group	Adrenaline Injection group	P
Meatal stenosis	1	5	0.007
UC Fistula	1	3	
Glans dehiscence	-	1	
Urethral diverticulum	-	1	

Discussion

A meticulous bleeding control is a prominent factor in averting complications such as hematoma, wound dehiscence, or infection. A blood-free area can be attained by bipolar electrocautery, a vasoconstricting agent or a tourniquet assembly (14-16).

Taking a glance at the history of hypospadias surgery, several types of tourniquets have been used. When the English literature is reviewed, one can recognize that there is no consensus on the length of the tourniquet period or the dose of adrenaline to be used. Looking at the previous publications, there are authors who keep the tourniquet time between 9 minutes to 50 minutes in a wide range. In fact, some authors applied tourniquets throughout the operation, while others recommended loosening it every 10 minutes (17,18).

To find the answer to the question of how long a tourniquet can be safely kept, Çakmak et al conducted a series of studies in rabbits in 2002. A tourniquet with a circular rubber band was applied to the bases of the penis of animals that were divided into six subgroups for 10 to 60 minutes, and tourniquet intervals of 10 minutes were reported to have the least damage to the penile skin (19). Burul et al published a similar survey-style study that a time limit of up to 20 minutes is more appropriate than a longer blockade. Almost half of the participants stated that they employed the tourniquet around 20 minutes, while only 10% kept it in place throughout the entire operation. When asked at which stages of the operation the tourniquet was applied, it was reported that tourniquet was used most frequently during anastomosis (20). Accordingly, some authors such as Rabinovitch reported penile edema in 4.17% of cases after tourniquet release (21). It has also been published that nerve and muscle damage begins after the tourniquet pressure exceeds 500 mmHg (22). Kajbafzadeh et al. reported the effects of various hemostatic techniques used in hypospadias repair on the urethral wall in a study with rabbits (23). While light microscopy did not show any significant findings in histopathological parameters between tourniquet and control groups, electron microscopy showed that ultrastructural damage to the urothelial epithelium occurred after half an hour of continuous or intermittent tourniquet period (23). Various authors have reported results with concentrations ranging from 1:100,000 to 1:800,000 for the optimal dose of Adrenaline (19, 22, 24). It is known that drugs containing adrenaline should not be used in tissues supplied by end arteries such as fingers and toes, but in some publications, opinions against this information have also been defended (22). In another study, Alizadeh et al compared the results of tourniquet application and adrenaline injection on bleeding control during hypospadias surgery and reported that adrenaline can be an effective method for bleeding control and surgical exposure (25). On the contrary, Çakmak et al. in their survey study reported that the

use of adrenaline may impair wound healing (19). In this study, only 9.4% of the participants stated that they used adrenaline. More than half of the surgeons were using adrenaline at the dose of 1/100.000 while the remaining participants were employing the adrenaline at the same dose, but this time combined with lidocaine. The reasons for not preferring adrenaline reported by the participants were

listed as not needing it (71.3%), post-operative complications (23%), systemic side effects (3.4%) and drug ineffectiveness (2.3%) (19). Similarly, we also found that adrenaline injection resulted in more complications in our study.

Limitations of our study included some factors such as insufficient number of patients and short follow-up time since some complications may emerge years after surgery. The other factor is the difference between tourniquet and adrenalin group in terms of age. It could well be speculated that younger age and smaller penile size may have caused afore mentioned complications. While the choice, tourniquet against adrenaline, it is easier to employ tourniquet in larger genitalia and prefer adrenaline in a relatively small penis in younger age. Last but not least, there are many factors that may affect hypospadias complications such as use of optical magnification, suturing materials and techniques, urinary diversion, urethral catheterization, or post-operative dressings as well as anatomical and environmental factors. To stabilize these determinants and avoid bias, the operations were carried on by a single surgeon and afore mentioned variables were applied mostly the same other than hemostasis variable.

In conclusion, tourniquet application is a safe and effective method in controlling operative bleeding for hypospadias surgery. It should also be kept in mind that no technique is bereft from harm in terms of ischemia reperfusion and adrenaline injection has its own disadvantages such as impaired wound healing. Even though both techniques are used universally there is still a need for randomized controlled studies with larger groups.

Ethical Approval: The ethics committee approved the study (Ethics committee decision number: HRÜ/22.09.31)

Author Contributions:

Concept: TG

Literature Review: TG, OHK

Design : TG

Data acquisition: TG, OHK

Analysis and interpretation: OHK

Writing manuscript: TG,

Critical revision of manuscript: OHK

Conflict of Interest: None

Financial Disclosure: None





References

1. American Academy of Pediatrics. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anesthesia. *Pediatrics* 1996; 97:590-4.
2. Belman AB. Hypospadias update. *Urology* 1997; 49:166-72.
3. Snodgrass WT, Shukla AR, Canning DA. Hypospadias. In: Docimo SG, editor. *The Kelalis-King-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology*. London: Informa Healthcare; 2007:1205-9.
4. Snodgrass W. Tubularized, incised plate urethroplasty for distal hypospadias. *J Urol* 1994;151(2):464-5.
5. Snodgrass W, Bush N. Recent advances in understanding/management of hypospadias. *F1000 Prime Rep* 2014;

- 6:101.
6. Akbiyik F, Tiryaki T, Senel E, Mambet E, Livanelioglu Z, Atayurt H. Clinical experience in hypospadias: results of tubularized incised plate in 496 patients. *Urology* 2009;73(6):1255–7.
 7. Hansson E, Becker M, Magnus Åberg & Henry Svensson (2007) Analysis of complications after repair of hypospadias, *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 41:3, 120-124
 8. Wilkin P, Metcalfe JO, Lakey WH. Hypospadias: a review. *Can J Surgery* *Journal Can de Chir* 1979;22(6):532-7. PubMed PMID:115563
 9. Klenerman L (1962) The tourniquet in surgery. *J Bone Joint Surg* 44: 937
 10. Redman JF (1986) Tourniquet as hemostatic aid in repair of hypospadias. *Urology* 28: 241
 11. Devine CJ Jr and Horton CE: Hypospadias repair. *J Urol* 1977; 118: 188.
 12. Duckett JW and Keating MA: Technical challenge of the megameatus intact prepuce hypospadias variant: the pyramid procedure. *J Urol* 1989; 141: 1407.
 13. Hadidi AT. Classification of Hypospadias. In: Hadidi AT, Azmy AF (eds) *Hypospadias Surgery*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2004:79-80
 14. Crawford DS, Blackburn AV, Ragoonansi R. The penrose drain tourniquet for hypospadias repair. *Plastic Reconstr Surg* 2001; 113:1525-6.
 15. Lahoti BK, Aggarwal G, Diwaker A, Sharma SS, Laddha A. Hemostasis during hypospadias surgery via topical application of feracrylum citrate: a randomized prospective study. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2010; 15:87-9.
 16. Laddha AK, Mulla M, Sharma SS, Lahoti BK, Marthur R. A prospective comparison of topical feracrylum citrate versus adrenaline as hemostatic agent in hypospadias surgery in children. *Afr J Paediatr Surg AJPS* 2014; 11:215-8.
 17. Borges LF, Taboga SR, Gutierrez PS. Simultaneous observation of collagen and elastin in normal and pathological tissues: analysis of Sirius-red-stained sections by fluorescence microscopy. *Cell Tissue Res* 2005; 320:551-2.
 18. Belman AB. The de-epithelialized flap and its influence on hypospadias repair. *J Urol* 1994; 152:2332-4.
 19. Cakmak M, Caglayan F, Kisa U, Bozdoğan O, Saray A, Caglayan O. Tourniquet application and epinephrine injection to penile skin: Is it safe? *Urol Res* 2002; 30:268-72.
 20. Burul Bozkurt N, Moralioğlu S, Vural İM, Sarıoğlu Y, Peker C. Does tourniquet application alter the nitrenergic responses of rabbit corpus cavernosum penis? *World J Urol* 2008; 26:191-6.
 21. Rabinovitch HH. Experience with a modification of the Cloutier technique for hypospadias repair. *J Urol* 1988;139(5):1017-9.
 22. Wilhelmi BJ, Blackwell SJ, Miller JH, Mancoll JS, Dardano T, Tran A, et al. Do not use epinephrine in digital blocks: myth or truth? *Plast Reconstr Surg* 2001; 107(2):393-7.
 23. Kajbafzadeh AM, Payabvash S, Tavangar SM, Salmasi AH, Sadeghi Z, Elmi A, Tirgari F, Emami Razavi AE. Comparison of different techniques for hemostasis in a rabbit model of hypospadias repair. *J Urol* 2007 Dec;178(6):2555-60. doi: 10.1016/j.juro.2007.08.051. Epub 2007 Oct 15.
 24. Schnabl SM, Herrmann N, Wilder D, Breuninger H, Hafner HM. Clinical results for use of local anesthesia with epinephrine in penile nerve block. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft/Journal Ger Soc Dermatology: JDDG* 2014;12(4): 332e9. PubMed PMID: 24581175.
 25. Alizadeh F, Fakoor A, Haghani S. A comparison between tourniquet application and epinephrine injection for hemostasis during hypospadias surgery: The effect on bleeding and post-operative outcome. *Journal of Pediatric Urology* (2016) 12, 160.e1e160.e5

Outcomes of Genital Injuries After the First Coitus

İlk Koitus Sonrası Gerçekleşen Genital Yaralanmaların Sonuçları

Seyhmus TUNC¹ , Mehmet Rifat GOKLU² , Serif AKSIN³ , Cengiz ANDAN¹ ¹Health Sciences University, Gazi Yasargil Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Diyarbakır, TÜRKİYE²Private İlke Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology, İzmir, TÜRKİYE³Siirt University, Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, Siirt, TÜRKİYE

Abstract

Background: In this study we aimed to investigate the outcomes of the first coitus injuries in newly married couples which are common in our society.

Materials and Methods: This is a retrospective study involving 89 patients admitted to the obstetrics and gynecology clinic of our hospital with the complaint of bleeding secondary to postcoital vaginal discharge between January 2017 and December 2020.

Results: The mean age of 89 patients admitted due to postcoital genital injury was 26±8 years. All 89 of the patients had genital injury in the first coitus. The mean number of lesions was 1.4 ± 0.73 and their dimensions were 2.7±0.96 cm. 65% of the patients were in primary and lower education groups. The main localizations of genital injuries were in the vaginal introitus (n=29), at the right lateral wall (n=13), at the left lateral wall (n=10) and at posterior fourchette (n=10). Preoperative mean hemoglobin level was 11.2±1.78 and postoperative hemoglobin level was 9.8±1.3. The mean operation time was 21.2±7 minutes and the hospital stay was 1.04±0.2 days. 19 of the interventions were repaired under local anesthesia under office conditions and 70 were repaired under spinal anesthesia or sedoanalgesia in the operating room.

Conclusions: Vaginal injuries after coitus are considerably high. Rapidly developing and life-threatening bleeding can occur after injuries. Premarital education about psychosexuality, preventing pregnancies at an early age and conducting sociocultural-based studies may help to reduce genital injuries after the first coitus.

Key Words: First coitus, Genital injury, Bleeding

Öz.

Amaç: Toplumda yeni evlenmiş çiftlerde sık rastlanan ilk koitus sonrası gerçekleşen vajinal yaralanmaların araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu retrospektif çalışma Ocak 2017 ve Aralık 2020 tarihleri arasında vajinal ilişki sonrası kanama şikayetiyle hastanemizin kadın hastalıkları ve doğum kliniğine başvuran 89 hastayı kapsamaktadır.

Bulgular: Postkoital yaralanma nedeniyle çalışmamıza dahil edilen 89 hastanın yaş ortalaması 26±8 idi. 89 hastanın tamamındaki genital yaralanmaların ilk koitusa bağlı olduğu saptandı. Lezyonların ortalama sayısı 1.4±0.73 ve ortalama uzunluğu 2.7±0.96 cm idi. Hastaların % 65'inin ilköğretim grubundan olduğu saptandı. Genital yaralanmalar en sık 29 hastada vajinal introitus bölgesinde saptanırken 13 hastada vajen sağ lateral duvarda, 10'ar hasta grubunda ise vajen sol lateral duvar ve forsette saptandı. Ortalama preoperatif hemoglobin değeri 11.2±1.78, postoperatif hemoglobin değeri 9.8±1.3 bulundu. Ortalama müdahale süresi 21.2±7 dakika ve hastanede kalış süresi 1.04 ±0.2 idi. Vajinal yaralanmaların onarım işlemi 19 hastada ofis koşullarında ve lokal anestezi altında, 70 hastada ise ameliyathane koşullarında spinal ya da sedo-analjezi altında gerçekleştirildi.

Sonuç: Koitus sonrası vajinal yaralanmalar oldukça sıktır. Bu yaralanmalar sonrası hızlı gelişen ve hayatı tehdit edebilen kanamalar görülebilir. Evlilik öncesi çiftlerin psikoseksüel eğitim almaları, erken yaşta gebeliklerinin önlenmesi ve sosyokültürel temelli çalışmaların yapılması ilk cinsel ilişki sonrası genital yaralanmaların azalmasına yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: İlk koitus, Genital yaralanma, Kanama

Corresponding Author/ Sorumlu Yazar

Dr.Seyhmus TUNC

Health Sciences University, Gazi Yasargil Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Diyarbakır, TÜRKİYE

E-mail: drseyhmustunc@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 06.06.2022

Accepted / Kabul tarihi: 19.06.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1126802

Introduction

It has been reported that 1/1.000 of gynecological hemorrhages are caused by genital injuries (1). Genital injuries may be caused by sexual assault, trauma, and coitus (2). In adult women, coitus is the most common genital injury mechanism and accounts for 80% of vaginal lacerations (3, 4). Genital injuries after the first coitus also vary between 10% and 75% in studies with general prevalence (5). Coitus injury has been reported to be between 4-11% if it is a part of a normal sexual life with consent (6- 8). Bleeding after coitus may be more than predicted. Life-threatening injuries requiring urgent surgical intervention are frequently observed (9). Due to the high rates of early marriage in our region, newly married couples are frequently admitted to our hospital due to bleeding as a result of coitus injury. Studies on the subject in the literature are not sufficient. Overall, the study was evaluated together with genital injuries and other genital traumas after coitus. Therefore, there is a need for a study on a homogeneous patient group. In this study, we aimed to investigate the outcomes of the first coitus injuries in newly married couples, which are common in our society.

Materials and Methods

This study was approved by Health Sciences University Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (Number: 05.11.2021 / 916). This is a retrospective study involving 89 patients admitted to the obstetrics and gynecology clinic of our hospital with the complaint of bleeding secondary to postcoital vaginal discharge between January 2017 and December 2020. Our study was approved by the Medical Ethics Committee of our hospital and adhered to the articles of the Helsinki Convention in its design and implementation. All admissions accepted with the diagnosis of postcoital genital injury have been scanned from the archive system and the patients (for example, cervical erosion, mass, menorrhagia) with bleeding due to genital pathologies have been excluded. Parameters such as age, marital status, gravida, coit history, educational status, vital signs at the time of admission, hemogram value, place and duration of intervention, length of hospital stay and transfusion need were obtained through the patient files and hospital archive system. Information about the number, location and size of genital injuries was obtained through surgical notes. In the presence of multiple lacerations, the largest is taken as basis for our study. Some of the repairs could be performed under local anesthesia with lidocaine under office conditions considering the size and location of the injury in hemodynamically stable patients who could tolerate vaginal examination. On the other hand some patients were intervened in the operating room under sedoanalgesia or spinal anesthesia due to hemodynamic instability, inability of the patient to tolerate vaginal examination and large, deep or excessive bleeding of vaginal injury. Patients were intervened in the asepsis rules in the lithotomy position. Lesions were repaired primarily using 1-0 or 2-0 absorbable sutures as needed. When

necessary, a vaginal roll buffer soaked with baticon was applied to the patients after bleeding control after the intervention and the buffer was removed after 6-8 hours. Hemogram measurements were performed twice for control purposes at the time of admission and on average 4-6 hours after the intervention. Patients were called for control after 1 week and a vaginal relationship ban was recommended for 1 month after discharge.

Statistical analysis

We used IBM SPSS 21.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) statistical package program for statistical evaluation of our research data. A descriptive analysis of the records was performed following the completion of the audit. Categorical variables were presented as frequencies and percentages.

Results

The mean age of 89 patients admitted due to postcoital genital injury was 26 ± 8 years. Nine of them are in the adolescent group. All of the patients had genital injury in the first coitus. The mean number of lesions was 1.4 ± 0.73 and their dimensions were 2.7 ± 0.96 cm. 65% of the patients were in primary and lower education groups. The main localizations of genital injuries were 29 (32%) in the vaginal introitus, 13 (14%) in the right lateral, 10 (11%) in the left lateral, and 10 (11%) in the posterior fourchette. General information of patients and injuries are given in Table 1.

Table 1. Features of clinical and genital injury

Number of patient (n)	89
First coitus (n)	89
Age	26 ± 8
Married (%)	100
Nullipar (%)	100
Adolescent (n)	9
Gravida	0
Education	
Primary education and below	65%
Primary and above	35%
Number of Injury	1.4 ± 0.73
Injury size (cm)	2.7 ± 0.96
Injury localization	
Vaginal Introitus (n)	29
Posterior fourchette (n)	10
Cervix Posterior fornix (n)	7
Labium minor (n)	2
Right lateral vaginal (n)	13
Left lateral vaginal wall (n)	10
Right lateral wall+introitus (n)	9
Right lateral wall + post.fornix (n)	9

Preoperative mean hemoglobin level was 11.2 ± 1.78 and postoperative hemoglobin level was 9.8 ± 1.3 . The mean operation time was 21.2 ± 7 minutes and the hospital stay was

1.04 ± 0.2 days. 19 (21%) of the interventions were repaired under local anesthesia under office conditions and 70 (79%) were repaired under spinal anesthesia or sedoanalgesia in the operating room. Operational information is summarized in Table 2.

Table 2. Operational features

Preop. hemoglobin (g/dL)	11.2±1.78
Postop. hemoglobin (g/dL)	9,8 ± 1,3
Time from admission to operation (minutes)	
Operation time (ms)	21.2 ± 7
Length of hospital stay (days)	1.04 ± 0.2
Operation location	
Office (n)	19
Operating room (n)	70
Blood Transfusion (n)	4
Hypovolemic shock (n)	2
Systolic blood pressure (mmHg)	96 ± 8
Diastolic blood pressure (mmHg)	61 ± 6

Discussion

The amount of bleeding may be higher in genital injuries after consensual sexual intercourse. The frequency of applying to the health center with hypovolemic shock and vaginal laceration is high (10-12). The vagina receives its blood from the azygos arteries, branches of the uterine artery coming from the internal iliac artery. They extend along the front and rear vaginal walls. Since the vaginal region is rich in terms of vascularity, the amount of bleeding may be high in injuries (13). Explaining the customs and traditions of our patients may be useful in making this study more understandable. In this context, the first sexual experience of most of our patient profile is accompanied by marriage. In our society, hymen is given great importance and it is expected to bleed the first night. The tradition of bloody sheets continues in our region. This blood is a proof of her virginity. This blood is expected to be a lot, and even to flow like menstrual blood. The parents wait at the door of the room where the couple have sexual intercourse, and they have to show double blood sheets in the morning. This puts a lot of pressure on couples.

In our study, the mean age of the patients was 26 years and 10.4% of the patients were in the adolescent age group. In this respect, it is in a similar age range to the average of the literature (14). The vast majority of patients apply to the emergency department with excessive bleeding late at night due to the first relationship after the wedding. In our study, a decrease of approximately 1.4 units was observed between preoperative and postoperative hemoglobin values of our patients. Blood transfusion was performed in 4 patients. Two of our patients came with hypovolemic shock. Two patients who came with hypovolemic shock were referred to our hospital from a remote location outside the city. In the literature, the frequency of blood transfusions was frequently performed in case series (14). Tchounzou et al. reported the blood transfusion rate as 5.6% in the coitus

injury study of 53 diseases (15). In some studies, it was observed that this rate increased up to 38% (1, 15).

In our study, the most common areas of genital injury after coital intervention were vaginal introitus with 32.5% and right vaginal wall with 14%. Since the vast majority of our patient profile is the first sexual experience, we attribute the frequency of genital injury in the vaginal introitus to this. Co-existence of right vaginal wall and right vaginal wall and posterior fornix was observed more frequently. Sau et al. reported more frequent injuries to the right vaginal wall. There are studies in the literature reporting the frequency of right injury as well as studies reporting no difference (16). Dickinson explains genital injuries on the right as follows is more frequently seen due to dextroversion of the uterus on the right and increased tension of the vagina in this region. Anatomically, the right fornix being larger than the left is more likely to adapt to the fornix and glans penis. This situation stated that it may increase the frequency of stretching along the posterior fornix on the right side during sexual intercourse (14, 17). Vaginal lateral wall tears have been reported to cause more bleeding than other types. In injuries, the vaginal wall is generally opened and the tear expands with more penetration. On the other hand, posterior fornix tears also occur in general, and even if there is frequent injury in the posterior fornix, the vagina does not bleed as much as the lateral wall tears and it is supported by a thinner layer of connective tissue, so it is not bled as much as lateral vaginal wall laceration due to relatively less blood supply (18, 19).

All 89 patients in our study were first post-intercourse coitus injuries. All patients are newlyweds. In this case, it is the first series of coitus injuries in the literature that are newly-wed couples. The first coital relationship is the most significant risk factor in our study. In coitus-related vaginal injuries, the patient's self-contraction with fear may cause increased intra-abdominal pressure in the posterior fornix. Increased intra-abdominal pressure and contraction of vaginal length due to voluntary contraction in vaginal muscles may result in injury due to increased tension in the posterior fornix and decreased flexibility in the vagina during deep penetration (14). Apart from this, various risk factors were found. Coital positions may also cause unusual deep penetrations and may result in injuries. Mc Colgin et al. reported that the most harmful position during sexual intercourse was in cases where the patient was in dorsal decubitus with hyperflexion and abduction of limbs. They also suggested that hormonal deficiency, vaginal infection and male factor -such as vigorous intercourse, penile anomaly (size and shape abnormality), voluntary medical male circumcision (VMMC) and penile swellings and deviations - should be investigated (20-22). Cisse et al. stated that in addition to vaginal infection and position factor, duration of sexual abstinence and aphrodisiac drugs used increased the likelihood of injury (23). One of the risk factors is the adolescent age group. In our study, 10.4% of the patients were in the adolescent age group. Dao et al. reported that there were risk factors due

to genital disproportion and insufficient vaginal tissues in the adolescent age group (24).

Of the 89 patients in our study, 70 were treated in the operating room. The operation duration was 20 minutes and the mean length of hospital stay was 1 day.

Patients who were admitted to our hospital were diagnosed in the emergency department and evaluated for intervention under office conditions in the service. Due to anxiety, agitation and active vaginal bleeding from genital trauma, patients undergo suboptimal vaginal examination under office conditions. At the same time, the lack of vaginal flexibility due to vaginismus and nulliparity, which is common in this patient group, creates difficulty in diagnosing and treating vaginal deep lacerations. Bleeding in the vaginal introitus can be controlled by simple suturing. With the effect of anesthesia under operating room conditions, a better view of vaginal injuries and a more favourable environment for suturing are provided. At the same time, a more suitable environment is provided for the treatment of hypovolemic fluid due to bleeding, which is frequently encountered in this patient group. After the patients are treated, they usually recover quickly and are externalized within a maximum of 24 hours.

In our study, 65% of couples are non-highly educated couples. Omo-Aghoja et al. reported that the education level of couples and lack of foreplay were important factors in coital injuries. In the patient group where the study was conducted, couples often experience their first sexual experience on the first day of marriage. The studies suggest that studies should be conducted to eliminate the lack of psychosexual education of couples before marriage (25-27).

The limitations of the study are that it is a retrospective study due to its nature, that we do not know about vaginal infection, anatomical anomalies and that the male factor is not examined. The strength of our study is that married couples developed coitus injuries after the first coitus and had the highest number of patients in the literature.

Conclusion

Vaginal injuries after coitus are considerably high. After these injuries, there is rapidly developing and life-threatening bleeding. In societies where traditions are strong, there are many people who experience their first sexual experience on the first day of traditional marriage. Due to expectations, the first sexual experience of couples is under physical and psychological trauma. Precautions should be taken against these injuries that cause life-threatening bleeding. Premarital couples receiving psychosexual education, preventing pregnancies at an early age, and conducting socio-cultural-based studies may help to reduce genital injuries after the first coitus.

Ethical Approval: This study was approved by Health Sciences University Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (Number: 05.11.2021 / 916).

Author Contributions:

Concept: Ş.T, M.R.G, C.A

Literature Review: Ş.T, M.R.G, Ş.A

Design : Ş.T, C.A, Ş.A

Data acquisition: Ş.T, M.R.G, C.A

Analysis and interpretation: Ş.T, M.R.G, Ş.A

Writing manuscript: Ş.T, M.R.G, Ş.A

Critical revision of manuscript: . Ş.T, Ş.A, C.A

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.






References

1. Abasiattai AM, Etuk SJ, Basse EA, et al. Vaginal injuries during coitus in Calabar: a 10-year review. *Niger Postgrad Med J* 2005;12(2):140-4.
2. Habek D, Kulas T. Nonobstetrics vulvovaginal injuries: mechanism and outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275(2):93-7.
3. Katz VL. Benign gynecologic lesions: vulva, vagina, cervix, uterus, oviduct, ovary, ultrasound imaging of pelvic structures. In: Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, et al, eds. *Comprehensive Gynecology*. Philadelphia, PA: Mosby-Elsevier; 2012:383-432. (Textbook chapter)
4. Borhart J. Emergency department management of vaginal bleeding in the nonpregnant patient. *Emerg Med Pract* 2013;15(8):1-20.
5. Zink T, Fargo JD, Baker RB, et al. Comparison of methods for identifying ano-genital injury after consensual intercourse. *J Emerg Med* 2010;39(1):113-8.
6. Schmidt AB, Lykkebo AW. Post-coital genital injury in healthy women: A review. *Clin Anat* 2015;28(3):331-8.
7. Lincoln C, Perera R, Jacobs I, et al. Macroscopically detected female genital injury after consensual and non-consensual vaginal penetration: a prospective comparison study. *J Forensic Leg Med* 2013;20(7):884-901.
8. Mc Lean I, Roberts SA, White C, et al. Female genital injuries resulting from consensual and non-consensual vaginal intercourse. *Forensic Sci Int* 2011;204(1-3):27-33.
9. Banerjee A. Coital emergencies. *Postgrad Med J* 1996;72(853):653-6.
10. Hoffman RJ, Ganti S. Vaginal laceration and perforation resulting from first coitus. *Pediatr Emerg Care* 2001;17(2):113-4.
11. Jeng CJ, Wang LR. Vaginal laceration and hemorrhagic shock during consensual sexual intercourse. *J Sex Marital Ther* 2007;33(3):249-53.
12. Sloin MM, Karimian M, Ilbeigi P. Nonobstetric tears in the vagina. *J Am Osteopath Assoc* 2006; 106: 271-273.
13. Tullington JE, Blecker N. Lower Genitourinary Trauma. 2020 May 22. In: Stat Pearls (Internet). Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020 Jan.
14. Padoa A, Glick Fishman N, Tsviban A, et al. Vaginal postcoital injuries requiring surgical intervention: a case series and literature review. *Int J Impot Res* 2021;33(1):110-117.
15. Tchounzou R, Chichom-Mefire A. Retrospective Analysis of Clinical Features, Treatment and Outcome of Coital Injuries of the Female Genital Tract Consecutive to Consensual Sexual Intercourse in the Limbe Regional Hospital. *Sex Med*. 2015; 3(4):256-60.
16. Sau AK, Dhar KK, Dhall GI. Nonobstetric lower genital tract trauma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993;33(4):433-5.
17. Dickinson RL. *Atlas of Human Sex Anatomy*. Baltimore, Md: Williams & Wilkins Co; 1949:100 .

18. Katz VL. Benign gynecologic lesions: vulva, vagina, cervix, uterus, oviduct, ovary, ultrasound imaging of pelvic structures. In: Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, et al, eds. *Comprehensive Gynecology*. Philadelphia, PA: Mosby-Elsevier; 2012:383-432 (Textbook chapter).
19. Wilson KF. Lower genital tract trauma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1966;6:291-3.
20. McColgin SW, Williams LM, Sorrells TL, Morrison JC. Hemoperitoneum as a result of coital injury without associated vaginal injury. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163 (5 Pt 1):1503-5.
21. Brito MO, Khosla S, Pananookooln S, Fleming PJ, Lerebours L, Donastorg Y, et al. Sexual Pleasure and Function, Coital Trauma, and Sex Behaviors After Voluntary Medical Male Circumcision Among Men in the Dominican Republic. *J Sex Med*. 2017;14(4):526-534.
22. Eke N. Urological complications of coitus. *BJU Int*. 2002;89(3):273-7.
23. Cisse CT, Dionne P, Cathy A, et al. Lésions vaginales au cours du coït (Vaginal injuries during coitus). *Dakar Med* 1998;43(2):135-8.
24. Dao B, Diouf A, Bambara M, et al. Les blessures vaginales au cours du coït: une série de 98 cas (Vaginal injuries during coitus: 98 cases). *Contracept Fertil Sex* 1995;23(6):420-2.
25. Boukhanni L, Dhibou H, Zilfi W, et al. Les hémorragies post-coïtales: à propos de 68 cas et revue de littérature (Postcoital bleeding: 68 case-reports and review of the literature). *Pan Afr Med J* 2016;23:131.
26. Omo-Aghoja LO, Ovbagbedia O, Feyi-Waboso P, et al. Coitally Related Traumatic Injury of the Female Genital Tract in a Nigerian Urban Setting: A-5 year review. *Niger Postgrad Med J* 2009;16(1):59-63.
27. Inuwa U, Bako B, Mairiga AG, et al. Coital trauma as seen at the University of Maiduguri Teaching Hospital, Maiduguri. *Borno Med J* 2013; 10(1): 25-9.

Cisplatin'in Normal ve Prostat Kanseri Hücrelerinin Aminoasit Metabolizması Üzerine Etkileri

Effects of Cisplatin on Amino Acid Metabolism of Normal and Prostate Cancer Cells

Erkan ARSLAN¹ , Ebru TEMİZ² , Şükrü AKMEŞE³ ,
Nihayet BAYRAKTAR⁴ , İsmail KOYUNCU⁴ 

¹ Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Uşak, TÜRKİYE

² Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Tanıtım ve Pazarlama Programı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³ Harran Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Programı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

⁴ Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Erkek üreme sistemini etkileyen bir kanser türü olan prostat kanseri, dünya genelinde en sık görülen ikinci kanser türü olup, erkeklerde tüm kanserlerin %10'unu oluşturmaktadır. Prostat kanseri hastalarında kullanılan birincil tedavi yöntemlerinden biri kemoterapidir. Sisplatin, prostatkanseri başta olmak üzere birçok kanser türünün tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir kemoterapi ilacı olup, DNA replikasyonu ve transkripsiyon süreçlerine müdahale ederek etki gösterir. Fakat kanser hücrelerinde sisplatin'e karşı gelişen ilaç direnci ve normal hücreler üzerindeki yan etkiler bu ilacın kullanımı kısıtlayıp tedavi verimini azaltmaktadır. Son zamanlarda kanser hücrelerinde sisplatin'e karşı gelişen direncin "metabolik yeniden programlama" kaynaklı olduğu edilmiştir. Bu çalışmada, sisplatinin prostat kanseri hücrelerinde metabolik süreç üzerine etkileri belirlemek ve ilaç direncini tersine çevirmek için potansiyel yeni bir strateji geliştirmek hedeflenmiştir.

Materyal ve metod: Bu nedenle bu çalışma sisplatininkanserli ve normal prostathücrelerinin aminoasit metabolizması üzerindeki etkilerinin incelenmiştir.Çalışmada prostatkanseri hücresi (DU-145) ve normal prostathücrelerine (PNT-1A) 10 µM sisplatin uygulanıp 24 saat inkübe edildi.Elde edilen hücre lizatındaki serbest aminoasit profili LC-MS/MS yöntemiyle incelendi. Verilerin analizi SPSS ve MetaboAnalyst 5.0 programı ile yapıldı.

Bulgular: Sisplatin uygulanan PNT1A hücrelerinde arginin miktarı azalırken, taurin, fosfoetonalamin, ornitin ve triptofan seviyesinin arttığı gözlemlendi.Sisplatin uygulanan DU-145 hücrelerinde isearginin,glisin ve 2-Aminoheptandioik Asit miktarının arttığı, sarkozin ve beta alanin ise azaldığı tespit edildi.

Sonuç: Çalışma sonucunda sisplatin normal ve kanser hücrelerinin aminoasit metabolizması üzerinde farklı etkiler gösterdiği, bu nedenle farklılık gösteren aminoasitlerin invitro ortamda uygulanarak yeni çalışmaların yapılması, kanser tedavisinde olumlu etkiler oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Aminoasit Metabolizması, Metabolomik, Prostat kanseri, Sisplatin

Abstract

Background: Prostate cancer, which is a type of cancer affecting the male reproductive system, is the second most common type of cancer worldwide and constitutes 10% of all cancers in men. One of the primary treatment methods used in prostate cancer patients is chemotherapy. Cisplatin is a chemotherapy drug widely used in the treatment of many types of cancer, especially prostate cancer, and it acts by interfering with DNA replication and transcription processes. However, drug resistance against cisplatin in cancer cells and side effects on normal cells limit its use and reduce the treatment efficiency. Recently, resistance to cisplatin in cancer cells has been reported to be due to "metabolic reprogramming". In this study, it was aimed to determine the effects of cisplatin on the metabolic process in prostate cancer cells and to develop a potential new strategy to reverse drug resistance.

Materials and Methods: This study investigates the effects of cisplatin on amino acid metabolism of cancerous and normal prostate cells. In the study, 10 µM cisplatin was applied to prostate cancer cells (DU-145) and normal prostate cells (PNT-1A) in the medium and incubated for 24 hours. The free amino acid profile in the obtained cell lysate was analyzed by LC-MS/MS method. Data analysis was done with SPSS and MetaboAnalyst 5.0 program.

Results: While the amount of arginine decreased in the PNT1A cells treated with cisplatin, the levels of taurine, phosphoethonalamine, ornithine and tryptophan were increased. It was determined that the amount of arginine, glycine and 2-Aminoheptandioic Acid increased, while sarcosine and beta alanine decreased in DU-145 cells when treated with cisplatin.

Conclusions: As a result of the study, cisplatin has different effects on amino acid metabolism of normal and cancer cells, therefore, new studies by applying different amino acids in vitro may have positive effects in cancer treatment.

Key Words: Amino acid Metabolism,Cisplatin, Metabolomics, Prostate cancer

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Erkan ARSLAN

Uşak Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Uşak, TÜRKİYE

E-mail: drurology.erkan@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 30.06.2022

Kabul tarihi / Accepted: 25.07.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1138186

Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türü olup, dünya genelinde en sık görülen ikinci kanser türüdür (1). Son çalışmalarda prostat kanserinin tüm kanserler arasında üçüncü sırada ve en yüksek beş yıllık sağ kalım oranına sahip olduğunu bildirilmiştir. Ayrıca, yaşlanan nüfusun gelişmesi ve yaşam kalitesinin artmasıyla birlikte prostat kanseri insidansı önemli ölçüde artmıştır(2, 3). Prostat kanseri için mevcut tedavi esas olarak cerrahi, androjen yoksunluğu tedavisi ve kemoterapiden oluşmaktadır(4, 5). Androjen yoksunluğu tedavisi ilk aşamalarda etkili bir yöntem olmasına rağmen, tedavi sonunda hastaların çoğunda tedavisi mümkün olmayan metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserine dönüşür. Ayrıca androjen yoksunluğu tedavisine duyarlı olmayan birçok prostat kanseri hastası bulunmaktadır(6, 7). Bu nedenle, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri için yeni etkili terapötiklere acilen ihtiyaç duyulmaktadır(8). İlerlemiş prostat kanseri için bir başka etkili ve yaygın olarak kullanılan tedavi şekli kemoterapidir (9). Sisplatin en etkili kemoterapötik ilaçlardan biri olup, meme kanseri, akciğer kanseri, yumurtalık kanseri ve prostat kanseri dahil olmak üzere birçok kanser türünü tedavi etmek için kullanılırken (10), ciddi yan etkiler ve ilaç direnci gibi nedenler prostat kanserindeki kullanımını sınırlamaktadır (11).

Bu nedenle son yıllarda sisplatinin yan etkilerini ve ilaç direncini azaltmak için kombinasyon tedavilerinin etkili olacağı önerilmiştir (12, 13). Bu nedenle prostat kanserini etkin bir şekilde tedavi edebilmek için ilaç toksisitesinin üstesinden gelebilecek alternatif tedavi yöntemlerinin araştırılması gerekmektedir (8). Sisplatin direncinin nedeninin araştırılmasına yönelik yapılan çalışmalar genellikle genetik, epigenetik ve sinyal iletim yollarının incelenmesine dayanmıştır. Ayrıca son zamanlarda metabolomik alanındaki gelişmelerde sisplatin direncinde tümör metabolizması rolüne artan bir ilgi gösterilmesine neden olmuştur (14).

Kanser hücrelerinin etrafındaki mikro-ortam, normal hücrelerin çevresinden tamamen farklıdır. Bu nedenle, tümör hücreleri, hipoksi ve hipotrofik koşullara hızlı bir adaptif yanıt göstermektedir. "Metabolik yeniden programlama" olarak bilinen tümör hücrelerindeki bu biyo-enerjetik fenomeni, kanserin on özelliğinden biri olarak tanımlanmıştır (15).

Glikoz, amino asit ve lipid metabolizmasının yeniden şekillenmesi ile oluşan metabolik yeniden programlama; bir yandan tümörlerin enerji ve malzeme gereksinimlerini karşılarken, öte yandan, epigenetik düzenlemeyle; tümör oluşumu, metastaz, ilaç direnci ve diğer süreçlerde önemli bir rol oynar (16, 17). Sisplatinin tümör hücresi ölümünü indüklediği ve tümör hücrelerinin sisplatin kaynaklı ölüme direndiği süreçlere metabolik yeniden programlama eşlik eder. Bu nedenle metabolik süreçleri hedeflemek, sisplatin direncini tersine çevirmek için potansiyel bir yeni stratejiyi temsil eder.

Bu çalışmada sisplatinin normal ve kanserli prostat hücrelerinin aminoasit metabolizması üzerindeki değişiklikler ince-

nerek, kanser hücrelerinde gelişen sisplatin direnci ile sisplatinin normal hücrelerdeki istenmeyen toksik etkilerinin oluşmasında aminoasitlerin etkisinin olup olmadığını tespit etmek amacıyla yapıldı.

Materyal ve Metod

Hücreler ve Kültür Koşulları

Çalışmada ATCC'den temin edilip stokladığımız; Prostat kanseri (DU-145) ve normal (PNT-1A) hücreleri kullanıldı. Kullanılan hücrelerin beslenmesi ve büyümesi için DMEM-F12(Sigma-Aldrich Cat No: D9785, ABD) ve RPMI-1640(Sigma-Aldrich Cat No: R8758, ABD)besi ortamı, %10 FBS(Sigma-Aldrich Cat No: F7524, ABD) ve %1 L-glutamin-Sigma-Aldrich Cat No: 59202C, ABD), %1 penisilin/streptomisin(Sigma-Aldrich Cat No: P4333, ABD) kullanıldı. Hücre stokları 37°C'de çözülürerek, falkon tüpe alınan besi ortamına içinde 5000 rpm 5 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası oluşan pellet halindeki hücreler 25 cm²lik flaska 4 ml besi yeri ortamı içinde süspansiyon haline getirilerek 37 °C'de, %5 CO₂ ve %95 nemli ortamda 24 saat inkübe edildi. Hücreler 25 cm²lik flaska %80 yoğunluğa ulaştıktan sonra hücrelere 10 µM sisplatin uygulanarak 24 saat inkübe edildi. Hücre içi serbest amino asit profili incelemek için daha önceki çalışmamızda yapılan metoda göre yapıldı. İnkübasyon sonrası hücreler 2 defa soğuk PBS ile yıkandıktan sonra hücre kazıyıcısı ile hücreler toplandı. Hücreler 1ml soğuk PBS ortamına alındıktan sonra 1200 rpm 5 dk santrifüj edilerek süpernatantları uzaklaştırılarak pellet elde edildi. Elde edilen pellet üzerine soğuk lizisbuffer eklenerek homojenizatör (Qiagen Tissue Lyser, Almanya) ile +4 °C 10 dk lize edildi ve 14.000 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant ile amino asit profillemeye kit prosedürü uygulanarak analizler yapıldı.

Serbest aminoasit profilinin LC-MS/MS ile incelenmesi

Hücre içi serbest aminoasit profillemeye analizi daha önce çeklik ark. (21) tarafından yapılan metod modifiye edilerek, ticari kit protokolü (Bome Triviron, Trimaric-BR130030, Türkiye) uygulanarak LC-MS/MS (Shimadzu-8045) ile yapıldı. Bu kit yönteminde serbest aminoasitlerin analizinde türevli yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemde 100 µL örnek alındıktan sonra 0.1 M HCl içerisinde hazırlanmış ve 20 adet C13 ve N15 işaretli atomları içeren aminoasitten oluşan iç standart karışımı ile karıştırılır. İkinci aşamada pH'ı dengelemek ve türev reaksiyonun daha verimli gerçekleşmesini sağlamak için propanol içerisinde hazırlanmış bazik özelliğe sahip organik tampon bileşenleri eklenir. Bu aşamada örnek içerisindeki proteinlerin çöktürülmesi de gerçekleşir. Daha sonra karışım üzerine aktif bileşen olarak %5 oranında alkil kloroformat içeren kloroform/izooktan karışımı eklenerek oda sıcaklığında 3 dk bekletilir. Türevlendirilen aminoasitler santrifüj işlemi ile organik solventleri içeren üst faza alınır. LC-MS/MS sistemine bu fazdan 1 µL enjeksiyon yapılır. Ekstraksiyon ve türevlendirme işlemi sonrası esterleştirilen ami-

noasitlerim molekül ağırlığı arttığı ve daha uçucu hale geldiği için MS cihazında verdiği sinyal de artmaktadır. Kromatografik ayırım ise C18 ters faz dolgu maddesi içeren Trimaric Amino asit LC-MS/MS kolonunda (250mm x 2mm, 3µM) gerçekleştirilmiştir. Mobil faz A içeriği Su: MeOH:1M Amonyum format (85:14:1) ve Mobil faz B içeriği MeOH olarak belirlenmiştir. Amino asit molekülleri ESI (+) iyonizasyon yöntemi ile MRM modunda analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS versiyon 22.0 (SPSS Inc.) kullanılarak istatistiksel analizi yapıldı ve ortalama ± standart sapma (Sd) olarak sonuçlar verildi. Gruplar arasındaki farklılıklar Kruskal-Wallis testi ile ardından Tamhane testi kullanılarak analiz edildi ve p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Çok değişkenli istatistiksel analiz için MetaboAnalyst 5.0 (<https://www.metabolanalyst.ca/>) kullanıldı. Principal Component Analysis (PCA) ile gruplar arasındaki ayrışma ve kümeleşme belirlendi. Bu

ayrışma ve kümeleşmeye katkısı olan aminoasitleri tespit etmek için Variable Importance in Projection (VIP) skorları bulundu. Ayrıca gruplar arasında değişim gösteren aminoasitlerin yoğunluklarını görselleştirmek amacıyla ısı haritası oluşturuldu.

Bulgular

Sisplatinin kanser ve normal hücre aminoasit profili üzerindeki etkileri

Sisplatinin kanser ve normal hücre aminoasit profili üzerindeki etkileri LC-MS/MS ile incelenerek sonuçlar tablo1'de verilmiştir. Sisplatinin PNT1-A(A)/ DU-145(Cis) (D); PNT1-A(Cis)(B) /DU-145(Cis)(D) ve DU-145 (C)/ DU-145 (Cis) (D) grupları kıyaslandığında 2-aminoheptandioik asit, arginin, glutamin ve taurin aminoasitleri anlamlı şekilde artarken; B-alanin, sarkozin, asparajin ve sitrülün anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi.

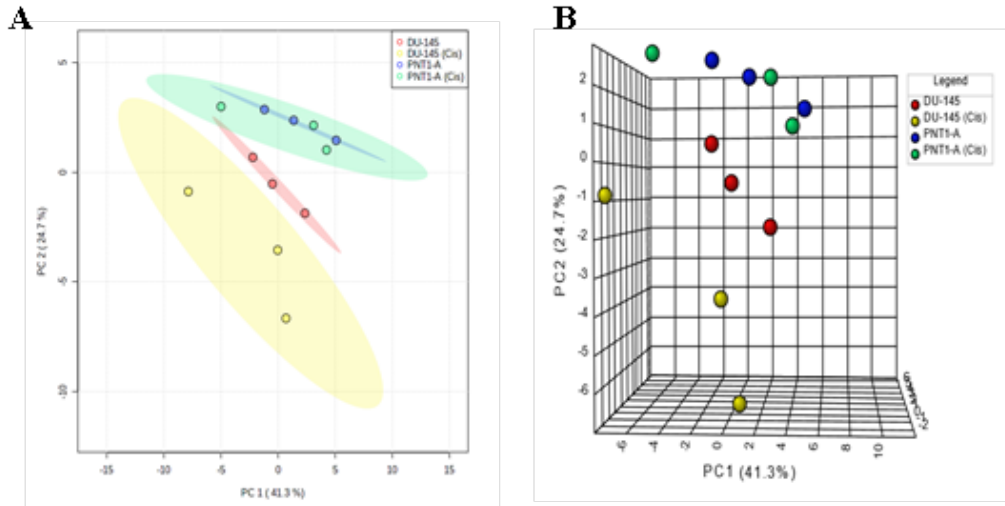
Tablo1. Sisplatin DU-145 ve PNT1-A hücre aminoasit profili üzerindeki etkisi.

Amino Asit (µmol/L)	Kı-saltma	Gruplar				p	Post-Hoc (Tukey)
		PNT1-A (A)	PNT1-A (Cis) (B)	DU-145 (C)	DU-145 (Cis) (D)		
2-Aminobütirik Asit	2-Aba	0.16±0.04	0.14±0.04	0.09±0.02	0.05±0.04	0.096	-
2-Aminoheptandioik Asit	2-Aha	0.59±0.08	0.61±0.02	0.63±0.10	1.02±0.16	0.003	A-D, B-D, C-D
4-Hidroksiprolin	4-Hyp	2.52±0.44	2.31±0.81	2.07±0.29	1.70±0.58	0.493	-
5-Hidroksilizin	5-Hyl	0.23±0.09	0.16±0.13	0.31±0.04	0.07±0.06	0.113	-
Alanin	Ala	6.23±0.72	5.96±2.69	4.46±0.66	3.47±1.50	0.200	-
Arginin	Arg	2.58±0.57	0.61±0.43	4.25±0.65	10.85±0.40	<0.001	A-B, A-C, A-D,
Asparajin	Asn	7.60±1.39	8.05±3.55	2.82±0.90	1.84±1.00	0.101	B-C, B-D, C-D
Aspartik Asit	Asp	8.35±1.11	6.69±3.00	9.56±1.04	4.71±2.65	0.102	A-D, B-D
Sitrülün	Cit	8.73±1.50	8.67±2.56	3.49±0.73	2.34±1.36	0.002	-
Glutamin	Gln	163.08±21.21	140.71±50.28	139.11±17.44	447.93±126.50	0.001	A-C, A-D, B-C,
Glutamik Asit	Glu	10.61±0.81	10.25±5.48	14.32±2.32	14.91±8.90	0.540	B-D
Glisin	Gly	7.61±0.95	6.59±2.80	5.54±0.73	5.18±2.21	0.436	A-D, B-D, C-D
Histidin	His	1.19±0.17	1.23±0.44	1.34±0.22	1.57±0.36	0.502	-
Lösin	Leu	10.78±2.48	10.30±3.61	9.26±1.13	9.65±3.75	0.921	-
İzolösin	Ile	5.99±1.19	5.20±1.93	4.19±0.97	5.24±1.95	0.596	-
Alloizolösin	Allo-Ile	0.11±0.05	0.09±0.03	0.08±0.01	0.07±0.02	0.592	-
Lizin	Lys	6.83±1.59	6.44±2.07	6.28±1.11	6.94±2.53	0.968	-
Metionin	Met	0.95±0.13	0.90±0.31	1.38±1.16	0.57±0.02	0.685	-
Ornitin	Orn	1.52±0.26	3.34±1.68	1.06±0.32	1.27±0.87	0.070	-
Fenilalanin	Phe	1.22±0.17	1.15±0.39	1.41±0.41	2.05±0.86	0.212	-
Prolin	Pro	5.19±1.61	3.99±1.48	4.83±1.08	3.75±2.00	0.656	-
Serin	Ser	4.18±0.79	3.89±1.56	3.45±0.70	3.07±0.99	0.618	-
Treonin	Thr	3.53±0.65	3.56±1.33	4.29±0.53	5.43±1.61	0.214	-
Triptofan	Trp	0.61±0.10	0.63±0.19	0.65±0.13	0.83±0.36	0.606	-
Tirozin	Tyr	3.05±0.91	2.94±0.91	3.10±0.79	2.43±2.39	0.933	-
Valin	Val	4.48±0.72	4.10±1.61	4.38±0.64	3.26±0.76	0.478	-
Anserin	Ans	7.10±0.97	6.78±0.26	6.81±0.87	6.37±1.13	0.791	-
Beta-Alanin	B-Ala	0.11±0.02	0.09±0.05	0.85±0.11	0.25±0.17	<0.001	-
Sarkozin	Sar	0.50±0.08	0.40±0.18	1.43±0.11	0.47±0.23	<0.001	-
Sistatinyonin	Cyt	0.02±0.01	0.03±0.01	0.03±0.01	0.03±0.03	0.940	A-C, B-C, C-D
Tiyoprolin	Cys	0.03±0.01	0.10±0.08	0.10±0.01	0.13±0.18	0.773	A-C, B-C, C-D
Sistin	Typ	0.83±0.11	2.08±1.69	0.44±0.06	0.45±0.20	0.449	-
Fosforiletanolamin	P-Eta	2.67±0.44	9.11±5.03	10.38±1.15	25.11±16.88	0.071	-
Taurin	Tau	2.88±0.81	7.61±1.27	7.14±1.04	14.72±6.11	0.012	-
							A-D

PCA ile Grupların Ayrılması

Aminoasit konsantrasyon farklılıklarına göre gruplardaki örneklerin dağılımları temel bileşen analizi (PCA) ile görselleştirildi. PCA skor grafikleri iki ve üç boyutlu olarak verildi (Şekil 1). Bu sonuçlara göre DU-145 ve DU-145 (Cis) grupları hem kendi arasında hem de diğer gruplardan belirgin şekilde ayrılmıştır. PNT1-A ve PNT1-A (Cis) grupları diğer

gruplara göre belirgin şekilde ayrışmasına rağmen kendi aralarında ayrışma göstermemiştir. PNT1-A ve DU-145 gruplarındaki aminoasit konsantrasyonları arasındaki belirgin farklılıklar olduğu ve cisplatin uygulamasının da DU-145 hücreleri üzerinde belirgin değişiklikler yaptığı ama PNT1-A hücreleri üzerinde kısmi değişiklikler oluşturduğu sonucuna ulaşıldı.

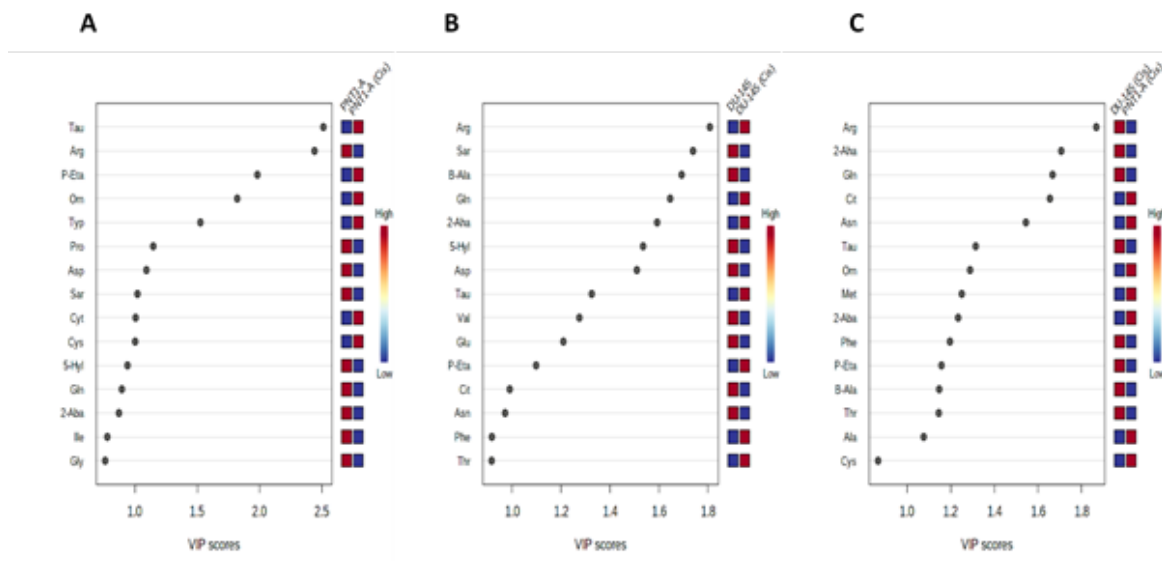


Şekil 1. Grupların iki boyutlu (A) ve üç boyutlu (B) PCA grafikleri. DU-145 (Kırmızı); DU-145 (Cis) (Sarı); PNT1-A (Mavi); PNT1-A (Cis) (Yeşil) gruplarında değişen amino asitlerin gösterimi. Sisplatin uygulanan DU-145 hücrelerinde diğer gruplara kıyasla amino asit ayrışımı belirgindir.

Sisplatin Uygulanan Hücrelerdeki Farklılaşan Aminoasitlerin VIP Analizi

Gruplardaki ayrılmaya katkıları olan aminoasitlerin projeksiyonda değişken önem (VIP) grafikleri çizildi ve en yüksek 15 aminoasit sıralandı. VIP skoru ne kadar yüksekse ayrılmaya olan katkısı da o derece artmaktadır. Grafiklerdeki kırmızı ve mavi kutucukları sırasıyla o aminoasidin artışı ve azalışını temsil etmektedir. Sisplatin uygulanan PNT1-A hücrelerinde arginin miktarı azalırken, taurin, fosfoetonal-

min, ornitin ve triptofan seviyesinin arttığı gözlemlendi. Sisplatin uygulanan DU-145 hücrelerinde ise arginin, glisin ve 2-Aminoheptandioik Asit miktarının arttığı, sarkozin ve beta alanin ise azaldığı tespit edildi. Sisplatin uygulanan kanser ve normal hücrelerdeki ayırt edici aminoasitleri tespit etmek amacıyla MetaboAnalyst programında VIP analizi yapıldı. Bu analiz sonucunda cisplatin kanser hücrelerinde arginin, 2-Amino heptandioik Asit ve glutamin aminoasitlerinde artışa yol açarken, normal hücrelerde bu aminoasitlerin azalmasına neden olmuştur (Şekil 2).



Şekil 2. Grupların ayrılmasına katkısı olan aminoasitlerin VIP grafikleri. A: PNT1-A ve PNT1-A(Cis); B: DU-145 ve DU-145 (Cis); C: DU-145 (Cis) ve PNT1-A (Cis) grupları kıyaslandığında değişen amino asitlerin grafikleri.

Tartışma

Sisplatin, kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir kemoterapi ilacıdır. Tümör hücreleri, sisplatin'e karşı normal hücrelere kıyasla daha duyarlıdır. Sisplatin, DNA replikasyonu ve transkripsiyon süreçlerine müdahale ederek bir anti-tümör etkisi gösterir. Bununla birlikte, tümör hücrelerinin ilaca direnç özellikleri sıklıkla sisplatin etkinliğinin kaybına ve kemoterapinin başarısız olmasına neden olarak tümörün ilerlemesine neden olur. Tümör hücrelerinin ihtiyaç duyduğu büyük miktarda enerji ve bileşikler nedeniyle, metabolik yeniden programlama, tümörlerin oluşumunda ve gelişmesinde önemli bir rol oynar. DNA hasarı onarımı ve metabolizma arasındaki etkileşimin de sisplatin direnci üzerinde etkisi vardır. Bu nedenle; glukoz metabolizması, amino asit metabolizması, lipid metabolizması ve diğer metabolik yollardaki moleküler değişiklikler, tümör hücrelerinin sisplatin direncini etkiler (14-17). Bu çalışmada sisplatin normal ve kanserli hücrelerin aminoasit metabolizması üzerindeki değişim incelenmiştir. Çalışma sonucunda; Sisplatinin normal prostat hücreleri (PNT-1A) üzerindeki etkisi incelendiğinde kontrol gurubuna göre; arginin, glutamin, B-alanin ve sarkozin anlamlı şekilde azalırken; ornitin, fosforiletanolamin ve taurinin ise anlamlı şekilde arttığı tespit edildi. Sisplatinin prostat kanser hücresi (DU-145) aminoasit değişimi incelendiğinde; kontrol gurubuna göre; arjinin, sitrülin, beta-alanin ve sarkozin azalırken, Fosforiletanolamin, taurin ve glutamin seviyelerinin arttığı tespit edildi.

Çok sayıda çalışma, amino asitlerin sadece protein sentezi için substrat olarak değil, aynı zamanda kanser hücrelerinin büyümesini desteklemek için metabolitler ve metabolik düzenleyiciler olarak da kullanıldığını göstermiştir (18, 19). Amino asit alımı ve metabolizması, spesifik amino asitlere bağımlılık gösteren birçok kanserde anormaldir. Amino asitler, genotoksite, oksidatif stres ve beslenme stresi altında kanser hücrelerinin hayatta kalmasını ve çoğalmasını destekler. Bu nedenle, amino asit metabolizmasını hedeflemek potansiyel bir kanser tedavisi stratejisidir (20, 21). Ayrıca amino asit metabolitleri ve metabolik enzimler de sisplatin direncini etkiler (14). Metabolik plastisite, tümör hücresinin hayatta kalmasını teşvik ederek kanser büyümesini mümkün kılar. Özellikle amino asitler, çoğalan hücrelerde nükleotid metabolizması dahil olmak üzere metabolik akış için gerekli olan karbon, amino ve amido gruplarını bağışlayarak aracı metabolizmada hayati bir rol oynar (22). Glutamin, esansiyel olmayan bir amino asittir, ancak birçok tümör hücresi, hayatta kalmak için hücre dışı glutamine bağımlıdır. Bu nedenle glutamin, şartlı olarak gerekli bir amino asit olarak kabul edilir. Glutamin, amino asitleri, lipidleri ve nükleik asitleri sentezlemek için ana nitrojen kaynağı ve karbon kaynağı olarak kullanılır (21). Glutamin, kanser hücrelerinde ilaç direnciyle ilgili en çok çalışılan amino asittir. Glutamin hücre biyolojisinde pleiotropik bir role sahiptir ve çeşitli kanser türlerinde bağımlılığı iyi bilinmektedir. Ayrıca, farmakolojik müdahale veya glutamin metabolizmasının diyet modülasyonu umut verici bir terapötik yaklaşım olarak kabul edilir (23, 24). Arjinin; yarı esansiyel bir amino asit olup, kanser hücresi büyümesi ve hayatta kalma ve bağışıklık hücresi işlevi gibi çeşitli biyolojik işlevlerde yer alır. Bu nedenle, arginin mevcudiyetinin modülasyonu, metabolizmaya dayalı kanser tedavileri için umut verici bir terapötik strateji olarak vurgulanmaktadır (24). Yaptığımız çalışma sonucunda; sisplatin kanser hücrelerinde arginin ve glutamin aminoasitlerinde artışa yol açarken, normal hücrelerde bu aminoasitlerin azalmasına neden olmuştur. Sonuç olarak, kanserlerde ilaç direncini artırmada amino asit metabolizmasının temel rollerine ilişkin bilgiler, ilaç direncinin üstesinden gelmek için potansiyel terapötik yaklaşımları ortaya çıkarmıştır. Konvansiyonel kemoterapi ve ilgili toksisitenin gerekliliğini azaltmaya yardımcı olmak için amino asit metabolizmasının modülasyonu hakkında daha fazla araştırma yapılacağını umuyoruz. Bu yönde daha fazla çalışma, kanser tedavisinde birçok ilerlemeyle sonuçlanan kişiselleştirilmiş amino asit modülasyonunun tasarımına yol açabilir.

Etik onam: İnsan ve hayvan deneklerle herhangi bir çalışma içermemektedir. Çalışma hücre kültürü ortamında yapılmış olup etik izne tabi değildir.

Yazar Katkıları:

Konsept: E.A., E.T., Ş.A., N.B., İ.K.

Literatür Tarama: E.A., E.T., Ş.A., N.B., İ.K.

Tasarım: E.A., E.T., Ş.A., İ.K.

Veri toplama: E.A., E.T., Ş.A., İ.K.

Analiz ve yorum: E.T., Ş.A., İ.K.

Makale yazımı: E.A., E.T., Ş.A., N.B., İ.K.

Eleştirel incelenmesi: E.A., E.T., Ş.A., N.B., İ.K.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecekleri herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yoktur

Kaynaklar

1. Zhu W, Li Y, Gao L. Cisplatin in combination with programmed cell death protein 5 increases antitumor activity in prostate cancer cells by promoting apoptosis. *Molecular Medicine Reports*. 2015;11(6):4561-6.
2. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer—A systematic review. *Journal of surgical oncology*. 2014;109(8):830-5.
3. van den Bergh RC, Albertsen PC, Bangma CH, Freedland SJ, Graefen M, Vickers A, et al. Timing of curative treatment for prostate cancer: a systematic review. *European urology*. 2013;64(2):204-15.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
5. Wilkins LJ, Tosoian JJ, Sondi D, Ross AE, Grimberg D, Klein EA, et al. Surgical management of high-risk, localized prostate cancer. *Nature Reviews Urology*. 2020;17(12):679-90.

6. Powers E, Karachaliou GS, Kao C, Harrison MR, Hoimes CJ, George DJ, et al. Novel therapies are changing treatment paradigms in metastatic prostate cancer. *Journal of hematology & oncology*. 2020;13(1):1-13.
7. Watson PA, Arora VK, Sawyers CL. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2015;15(12):701-11.
8. Huang H, Li P, Ye X, Zhang F, Lin Q, Wu K, et al. Isoalantolactone Increases the Sensitivity of Prostate Cancer Cells to Cisplatin Treatment by Inducing Oxidative Stress. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021:809.
9. Pignot G, Maillot D, Gross E, Barthelemy P, Beauval J-B, Constans-Schlurmann F, et al. Systemic treatments for high-risk localized prostate cancer. *Nature reviews Urology*. 2018;15(8):498-510.
10. Rottenberg S, Disler C, Perego P. The rediscovery of platinum-based cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2021;21(1):37-50.
11. Su F, Ahn S, Saha A, DiGiovanni J, Kolonin MG. Adipose stromal cell targeting suppresses prostate cancer epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance. *Oncogene*. 2019;38(11):1979-88.
12. de Porras VR, Wang XC, Palomero L, Marin-Aguilera M, Solé-Blanch C, Indacochea A, et al. Taxane-induced attenuation of the CXCR2/BCL-2 axis sensitizes prostate cancer to platinum-based treatment. *European urology*. 2021;79(6):722-33.
13. Valentovic MA. Evaluation of resveratrol in cancer patients and experimental models. *Advances in cancer research*. 2018;137:171-88.
14. Wang L, Zhao X, Fu J, Xu W, Yuan J. The role of tumour metabolism in cisplatin resistance. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021;8:691795.
15. Yoshida GJ. Metabolic reprogramming: the emerging concept and associated therapeutic strategies. *Journal of experimental & clinical cancer research*. 2015;34(1):1-10.
16. Biswas SK. Metabolic reprogramming of immune cells in cancer progression. *Immunity*. 2015;43(3):435-49.
17. van der Mijl JC, Panka DJ, Geissler AK, Verheul H, Mier JW. Novel drugs that target the metabolic reprogramming in renal cell cancer. *Cancer & metabolism*. 2016;4(1):1-18.
18. Li C, Zhang G, Zhao L, Ma Z, Chen H. Metabolic reprogramming in cancer cells: glycolysis, glutaminolysis, and Bcl-2 proteins as novel therapeutic targets for cancer. *World journal of surgical oncology*. 2015;14(1):1-7.
19. Sun L, Suo C, Li S-t, Zhang H, Gao P. Metabolic reprogramming for cancer cells and their microenvironment: Beyond the Warburg Effect. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2018;1870(1):51-66.
20. Akmeşe Ş, Temiz E, Koyuncu İ, Taşkıran H, Tüysüz MZ. Farklı Meme Kanseri Hücre Hatlarında Karnitin Metabolizmasının İncelenmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2022;19(1):1-7.
21. Wei Z, Liu X, Cheng C, Yu W, Yi P. Metabolism of amino acids in cancer. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021;8:603837.
22. Melchini A, Traka MH. Biological profile of erucin: a new promising anticancer agent from cruciferous vegetables. *Toxins*. 2010;2(4):593-612.
23. Arslan E, Koyuncu I. Comparison of Amino Acid Metabolisms in Normal Prostate (PNT-1A) and Cancer Cells (PC-3). *Oncologie*. 2021;23(1).
24. Yoo H-C, Han J-M. Amino Acid Metabolism in Cancer Drug Resistance. *Cells*. 2022;11(1):140.

Akut Koroner Sendromlu Genç Hastalarda Monosit Kemoatraktan Protein-1 ve CC Kemokin Reseptörü Tip 2 Gen Polimorfizmlerinin Klinik Önemi

Clinical Significance of Monocyte Chemoattractant Protein-1 and CC Chemokine Receptor Type 2 Gene Polymorphisms in Young Patients with Acute Coronary Syndrome

Mustafa Begenç TAŞCANOV¹ , Şenol ÇİTLİ² 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Rize, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Akut koroner sendrom (AKS), küresel ölümlerin birincil nedenidir. Genç nüfus arasında AKS'nin risk faktörlerini ve altta yatan nedenlerini belirleme konusunda özel bir endişe vardır. Genetik faktörler, hastalıkları önleme ve erken teşhis açısından günümüzde popüler bir çalışma konusu haline gelmiştir. Bu çalışmada, genç akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1) (A-2518G) ve C-C kemokin reseptör tip 2 (CCR2) (G190A) gen polimorfizmlerinin klinik önemini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Genç AKS'li (<40 yaş) 63 hasta ile koroner arterleri normal olan 103 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalarda MCP-1 (A-2518G) ve CCR2 (G190A) gen polimorfizmleri ölçüldü.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında MCP-1 gen polimorfizmi genotip açısından önemli ölçüde farklılık göstermekte iken ($p = 0.021$), CCR2 gen polimorfizmi iki grup arasında benzer olarak saptandı. MCP-1 geninin hasta ve kontrol grubunda genotipik dağılım sıklığına bakıldığında, hasta grupta GG (%12.7'e karşın %3.7) ve AA (%54'e karşın %45.8) sıklığı daha fazla iken, AG (%33.3'e karşın %50.5) sıklığının daha düşük olduğu tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışmada genç AKS'li hasta grubunda MCP-1 (A-2518G) GG genotipinin yüksek olduğu ve koroner arter riski ile ilişkili olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: C-C kemokin reseptörü tip 2, genç akut koroner sendrom, Monosit Kemoatraktan Protein-1

Abstract

Background: Acute coronary syndrome (ACS) is the primary reason of death global. There is a special concern in identifying risk factors and underlying causes of ACS in young population. Genetic factors have currently become a popular study topic in terms of disease prevention and early diagnosis. In this study, we aimed to investigate the clinical importance of Monocyte Chemoattractant Protein-1(MCP-1) (A-2518G) and C-C chemokine receptor type 2 (CCR2) (G190A) gene polymorphisms in patients with young ACS.

Materials and Methods: 63 patients with young ACS (<40 years), and 103 patients who have normal coronary arteries were included in this study. MCP-1(A-2518G) and CCR2(G190A) gene polymorphisms were measured in all patients.

Results: Although MCP-1 gene polymorphism was significantly different between the patient and control groups in terms of genotype ($p = 0.021$), CCR2 gene polymorphism was found to be similar between the two groups. When the genotypic distribution frequency of the MCP-1 gene in the patient and control groups was examined; it was detected that the frequency of GG (12.7% vs. 3.7%) and AA (45.8% vs. 54%) was higher, whereas the frequency of AG (33.3% vs. 50.5%) was lower in the patient group.

Conclusions: In this study, it was determined that the MCP-1 (A-2518G) GG genotype was high in the young patient with ACS and was associated with coronary artery risk.

Key Words: C-C chemokine receptor type 2, young acute coronary syndrome, Monocyte Chemoattractant Protein-1

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mustafa Begenc TASCANOV
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Osmanbey Kampüsü, Haliliye/Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: drbegenc@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 04.06.2022

Kabul tarihi / Accepted: 07.07.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1126015

Giriş

Koroner arter hastalığının (KAH) toplumdaki önemi; miyokard enfarktüsü (MI), kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve benzeri sağlık sorunları ve getirdiği sosyo-ekonomik yükler nedeniyle giderek artmaktadır (1,2). KAH'ın genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklandığı ve hastalığın görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı bilinmekle birlikte, son zamanlarda erken yaşlarda KAH görülme sıklığının da arttığı saptanmıştır (2,3). Genç nüfusta KAH'ın risk faktörlerinin ve altta yatan nedenlerin belirlenmesi özel ilgi konusudur (4). Risk faktörlerinin belirlenmesi ve değiştirilmesi muhtemelen hastalığın ilerlemesini önleyebilir ve/veya yavaşlatabilir. Şu anda, inflamatuvar belirteçler, homosistein ve prokoagulanlar dahil olmak üzere KAH'ın patogenezi açıklayan yeni konvansiyonel olmayan risk faktörleri bildirilmiştir (3,5,6-7).

Ateroskleroz, patogenezinde inflamasyonun rol oynadığı kronik bir hastalıktır (8). Kemokinler inflamasyonu tetikleyen parametrelerden biridir. Kemokinler, inflamasyonun önemli bir göstergesidir ve doku hasarı, alerjiler, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet ile ilişkili olduğu öne sürülen geniş bir polipeptit ailesinden oluşur. Bu kemokinlerden biri de MCP-1 (monosit kemoatraktan protein-1) proteinidir (9). Bu protein aynı isimle adlandırılan MCP-1 (alternatif isim CCL2 geni) geni tarafından kodlanır ve mononükleer hücrelerin aktivasyonunda ve inflamasyon bölgesine göçlerinde önemli rol oynar. MCP-1 proteini hücre üzerindeki etkisini CCR2 reseptörü aracılığıyla gösterir. CCR2 reseptörü, aynı adı taşıyan CCR2 geni tarafından kodlanır. Bu genlerdeki polimorfizmlerin farklı hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. MCP-1 geninin fonksiyonel bir polimorfizmi olan ve ekspresyonunu etkileyen MCP-1(A-2518G) (rs1024611) polimorfizmidir. CCR2 geninde ise önemli olan ve fonksiyonunu etkileyen CCR2(G190A) (rs1799864) polimorfizmidir (9-11).

Bildiğimiz kadarıyla literatürde genç AKS'nin MCP-1 ve onun reseptörü CCR2 gen polimorfizmleri ile ilişkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, genç AKS tanılı hastalarda MCP-1(A-2518G) ve CCR2(G190A) gen polimorfizmlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma kesitsel bir vaka kontrol çalışması olarak planlandı. 63 genç AKS'li hasta (<40 yaş) ve stabil anjina pectoris tansiyolu anjio endikasyonu olan ve koroner arterleri normal tespit edilen 103 hasta bu çalışmaya dahil edildi.

AKS şu şekilde sınıflandırıldı: 20 dakikayı aşan iskemik göğüs ağrısı olan, ağrısı nitratlarla azalmayan ve son 48 saat içinde ortaya çıkan, serum troponin düzeyleri normal olan ve elektrokardiyografide (EKG); ST-segment sapması olan veya olmayan hastalarda kararsız angina pectoris (USAP); hasta klinik takip sırasında kardiyak biyobelirteç seviyelerinde (troponin I ve kreatin kinazMB) bir artış geliştirdiyse ST elevasyonlu olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMI); en az 2 ardışık derivasyonda [erkeklerde >2 mm (0,2 mV), kadınlarda >1,5 mm (0,15 mV)] veya V2-V3 derivasyonlarında ve/veya diğer bitişik göğüs veya ekstremitelerinde derivasyonlarında >1 mm

(0,1 mV) kalıcı ST ve J noktası yükselmesi varsa ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI); olarak tanımlandı (3). Bilinen aterosklerotik koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, malignite, şiddetli kalp kapak hastalığı, akut enfeksiyon, romatizmal veya hematolojik hastalık, karaciğer hastalığı, renal hastalık öyküsü olanlar ve genetik hastalık hikayesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Genç AKS'ye karşı benzer bir kontrol grubunun kullanılması sonuçları olumsuz etkileyebilir. Kontrol grubundaki kişilerin gelecekte miyokard enfarktüsü geçirmeyeceği garanti edilemediğinden, yaş sınırına ulaşmış (çalışmamızda 40 yaş üstü) kişilerden oluşan kontrol grubu oluşturulmuştur (3).

Bu çalışma yerel etik komitemiz (Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 07/08/2018 tarih, 18-KAEK-188 karar) tarafından onaylandı ve Helsinki Deklarasyonu kılavuzlarına göre yapıldı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Tüm hastalara standart Judkins tekniği kullanılarak femoral veya radyal erişim yoluyla koroner anjiyografi yapıldı.

Genetik analizi

Hastalardan alınan 5cc EDTAlı kan örneğinden DNA izolasyon kiti kullanılarak üretici firmanın önerdiği protokol doğrultusunda DNA izolasyonu yapılmıştır. MCP-1 (rs1024611) ve CCR2 (rs1799864) varyasyonları uygun primerler kullanılarak PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile çoğaltılmıştır. Yapılan PCR' da son konsantrasyonu 0,6 pikomol/µl olacak şekilde primer çifti kullanılmıştır. Diğer PCR bileşenleri; 10 mM Tris-HCl (25 °C pH: 8,8), 50 mM KCl, son konsantrasyonu 0,2 mM olacak şekilde deoksinnükleotidtrifosfatlar ve 15 mM MgCl₂' dür. Toplam hacim 25 µl 'ye dH₂O ile tamamlanarak PCR reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. PCR' da sıcaklık koşulları; 95 °C' de 5 dk denatürasyon, 35 döngü olarak 95 °C' de 30 sn. denatürasyon, 58 °C- 52 °C' de 30sn hibridizasyon, 72 °C' de 30 sn uzama ve 72 °C' de 7 dk son uzama olarak gerçekleştirilmiştir. PCR sonrası ürünler agaroz jel elektroforezi ile kontrol edilmiştir. PCR ürünlerinden Nextera XT DNA kütüpane hazırlama kiti kullanılarak kütüphane hazırlanmış ve MiSeq Reagent Kits v2 kullanılarak hazırlanan kütüphaneler MiSeq cihazında yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar IGV (Integrative Genomics Viewer) programı kullanılarak analiz edilmiştir.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics yazılımı (versiyon 22.0; IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılımını test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sürekli değişkenler dağılıma göre Mean ± SD ve medyan (25 ve 75 çeyrek) olarak ifade edildi. İki gruplu karşılaştırmalarda Mann-Whitney U ve Student's T testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma popülasyonunun temel demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun temel laboratuvar ve demografik özellikleri

Değişkenler	Genç AKS gurubu (n=63)	Kontrol gurubu (n=107)	P
Yaş, yıl	38.1 ± 3.4	51.1 ± 7.9	0.001
Erkek cinsiyet, %	38 (60)	66 (62)	0.860
VKI, kg/m ²	27.4 ± 2.3	26.9 ± 2.8	0.382
Diabetes mellitus, %	14 (22)	16 (15)	0.230
Hipertansiyon, %	18 (29)	20 (19)	0.135
Sigara %	17 (27)	21 (20)	0.266
SKB,mmHg	128.2 ± 11.9	126.9 ± 12.5	0.524
DKB,mmHg	75.5 ± 7.3	75.8 ± 8.1	0.804
Total Kolesterol, mg/dl	169.2 ± 53.2	169.4 ± 37.1	0.971
Low density cholesterol, mg/dl	102.78 ± 32.4	101.7 ± 30.1	0.828
High density cholesterol, mg/dl	34 (30-40)	40 (34-52)	0.001
Trigliserit, mg/dl	168 (103-219)	148 (102-209)	0.198
Glukoz, mg/dl	93 (90-101)	95 (90-100)	0.937
Üre, mg/dl	29.9 ± 10.1	30.8 ± 10.6	0.474
Kreatinin, mg/dl	0.86 ± 0.2	0.84 ± 0.2	0.445
Sodyum, mmol/l	139.9 ± 4.0	139.1 ± 3.7	0.174
Potasyum, mmol/l	4.3 ± 0.42	4.2 ± 0.44	0.854
Hemoglobin, gr/dl	13.6 ± 1.9	13.5 ± 1.7	0.731
Beyaz Küre,10 ³ /µl	10.8 ± 3.4	10.6 ± 2.9	0.999
Platelet, 10 ³ /µl	251.9 ± 56.8	244.0 ± 57.7	0.386
ESH, mm/saat	27(11-42)	13(6-27)	0.003
hsCRP, mg/dl	6.7(2.5-10)	2.9(0.8-7.0)	<0.001
Ejeksiyon fraksiyon, %	53.5 ± 5.0	57.1 ± 6.9	<0.001

Kısaltmalar: ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, VKI: Vücut – kitle indeksi; hsCRP:high sensitive C-reactive protein, DKB: diyastolik kan basıncı; SKB: sistolik kan basıncı

Genç AKS hastaları ve kontrol gurubu arasında cinsiyet, sigara, hipertansiyon, diyabet ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark saptanmadı (p > 0.05). Ancak yaş açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardı (p = 0.001). Laboratuvar parametrelerine bakıldığında; genç AKS hastalarında yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (p < 0.001) ve eritrosit sedimentasyon hızı (p = 0.003) anlamlı olarak daha yüksek iken, yüksek yoğunluklu lipoprotein (p = 0.001) ise anlamlı olarak daha düşük idi. Genç AKS dağılımı USAP 13(%21), NSTEMI 19 (%30), STEMI 31(%49) olarak tespit edildi.

Tablo 2. Çalışma popülasyonunda MCP-1 (A-2518G) polimorfizminin genotip ve alel dağılımı

	MCP-1	Genç AKS n=63	Kontrol Gurubu n=107	P
Geno tip	AA (normal)	34 (54)	49 (45.8)	0.021
	AG (heterozigot)	21(33.3)	54 (50.5)	
	GG (homozigot)	8 (12.7)	4 (3.7)	
Alel	A	89(70.6)	152 (71)	0.939
	G	37(29.4)	62(29)	

MCP-1 (A-2518G) ve CCR2 (G190A) polimorfizminin çalışma gruplarındaki genotip ve alel dağılımı Tablo 2 ve 3'te gösterilmektedir. Her iki grup arasında MCP 1 gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken, CCR2 gen polimorfizmi açısından anlamlı bir fark tespit edilemedi. MCP-1 geninin hasta ve kontrol grubunda genotipik dağılım sıklığına bakıldığında, hasta grupta GG (%12.7'e karşın %3.7) ve AA (%54'e karşın %45.8) sıklığı daha fazla

iken, AG (%33.3'e karşın %50.5) sıklığının daha düşük olduğu tespit edildi (p = 0.021). Ancak alel frekansları arasında bir ilişki bulunamadı (p = 0.939) (Tablo 2). Yine CCR2 geninde de

her iki grup arasında alel frekansları açısından anlamlı bir ilişki bulunmadı (p = 0.676) (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışma popülasyonunda CCR2 (G190A) polimorfizminin genotip ve alel dağılımı

	CCR2	Genç AKS n=63	Kontrol Gurubu n=107	P
Gen	GG (normal)	54 (85.7)	91 (85)	0.543
	AG (heterozigot)	9 (14.3)	14 (13.1)	
	AA (homozigot)	0(0)	2 (1.9)	
Alel	A	117 (92.9)	196 (91.6)	0.676
	G	9 (7.1)	18 (8.4)	

Tartışma

MCP-1 (A-2518G) ve CCR2 (G190A) genotiplerinin genç AKS üzerindeki etkisini araştırdığımız bu çalışmamızda, MCP-1 (A-2518G) GG genotipinin genç AKS'de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve hastalık riskiyle ilişkili olduğunu bulduk. Ancak, MCP1'in reseptörü olan CCR2'nin G190A genotipleme açısından ise gruplar arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Koroner arter hastalığı (KAH), dünya çapında morbidite ve ölümün önde gelen nedenidir. İleri yaş önemli risk faktörlerinden biri olmasına rağmen genç yaşta sıklığı artmaktadır (2,12). Vasküler hücreler ve çeşitli lökosit türlerinin etkileşi-

minden kaynaklanan kronik ve akut inflamasyon, aterosklerozun başlıca nedenlerinden biridir. Klinik ve deneysel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, inflamasyonun çok çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda anahtar rol oynadığı fikrini desteklemektedir (8,13). Bu çalışmada da inflamatuvar belirteçler olarak hs-CRP ve ESH'yi değerlendirdik. Bu parametrelerin önceki çalışmalara benzer şekilde, genç AKS hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk (8,14-15)

Aterosklerozun başlama mekanizmasına büyük ilgi vardır ve vasküler dokuda lökosit infiltrasyonunu başlatan sinyaller, terapötik hedefler olma potansiyelleri nedeniyle odaklanmıştır. Lökositlerin belirli bir dokuya çekilmesi ve bağlanması, lokal inflamasyonun başlatılması ve sürdürülmesi için esastır. Bu olaydaki ana süreç, kemotaktik sitokinler (kemokinler) tarafından kontrol edilir. Kemokinler, dolaşımdaki lökositlerin hareketini inflamasyon veya hasar bölgelerine yönlendiren küçük heparin bağlayıcı proteinlerdir (13-16). Yapısal ve işlevsel farklılıklarına göre büyük ailelere ayrılan yaklaşık 50 insan kemokini vardır. Bu kemokinlerden biri MCP-1 proteindir. MCP-1, CCL2 geni tarafından kodlanır (17). Son kanıtlar, MCP-1'in monosit ve makrofaj göçünü ve infiltrasyonunu spesifik olarak düzenleyen en önemli kemokinlerden biri olduğunu göstermiştir. Son yıllarda MCP-1 gen polimorfizmi ile inflamatuvar hastalıklar arasındaki ilişki üzerine birçok çalışma yapılmıştır (18). MCP-1'in kardiyovasküler hastalıkların başlamasında ve patogeneğinde önemli bir rol oynayabileceği de öne sürülmüştür (10,16).

Daha önce yapılan çalışmalarda MCP-1'in (A-2518G) ateroskleroz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (9-10,16). Ancak başka bir çalışmada MCP-1'in (A-2518G) ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmemiştir (19). Muhtemel sebep çalışma tasarımıdaki farklılıklar nedeniyle olabilir. Bu çalışmada, genç AKS'li hastalarda MCP-1 (A-2518G) gen polimorfizminin klinik önemini analiz ettik. Bu çalışmada MCP-1 (A-2518G) GG genotipinin genç AKS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir.

Bu bulgu genç AKS hastalarında MCP-1 (-2518A>G) GG genotipini taşımanın, inflamasyon bölgesine monosit/makrofaj göçünü artırabileceğini ve bununda vasküler inflamasyon gelişimini şiddetlendirebileceğini düşündürmektedir. Olası bir vasküler inflamasyondaki artış, aterosklerozisi hem başlatılabilir hem de başlayan bir aterosklerozis sürecini hızlandırabilir. Saptadığımız bu bulgu ileri fonksiyon çalışmaları ile desteklenmelidir.

Bu çalışmanın temel kısıtlılığı, tek merkezde yapılmış olması ve görece az sayıda hastayı içermesidir. Genetik polimorfizm bölgeye ve ırka göre farklılık gösterebilir. MCP-1'in (A-2518G) genç AKS 'nin gelişimi üzerindeki etkisini daha iyi anlamak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Bu çalışmada MCP-1 (A-2518G) GG genotipinin genç AKS'de anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir.

Etik onam: Bu çalışma yerel etik komitemiz (Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 07/08/2018 tarih, 18-KAEK-188 karar) tarafından onaylandı ve Helsinki Deklarasyonu kılavuzlarına göre yapıldı.

Yazar Katkıları:

Konsept: M.B.T., Ş.Ç.

Literatür Tarama: M.B.T., Ş.Ç.

Tasarım: M.B.T., Ş.Ç.

Veri toplama: M.B.T., Ş.Ç.

Analiz ve yorum: M.B.T., Ş.Ç.

Makale yazımı: M.B.T., Ş.Ç.

Eleştirel incelenmesi: M.B.T., Ş.Ç.

Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Yok

Kaynaklar

1. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016;4(13):256.
2. Usalp, S. Kalp Hastalıklarında Cinsiyetin Rolü: Kalp ve Cinsiyet. *International Journal of Current Medical and Biological Sciences.*2021(1-6),
3. Tascanov MB, Tanriverdi Z, Gungoren F, Besli F, Erkus ME, Koyuncu I, et al. Comparisons of microbiota-generated metabolites in patients with young and elderly acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol.* 2020 ;24(3):175-182.
4. Gündüz R, Usalp S. Genç Kalp Krizlerinde Klinik, Laboratuvar ve Anjiyografi Özellikleri: Çok merkezli Retrospektif Çalışma. *CBU-SBED.* 2022; 9(1):126-130
5. Usalp S, Altuntaş E, Bağrıtan B, Yücel E, Bayraktar A, Özdemir B, et al. İlk Defa Akut Koroner Sendromla Başvuran Diabetes Mellituslu Hastalarda Enflamatuvar Parameteler ve Homosistein İkilemi. *MN Kardiyoloji.* 2021;28(4):206-212
6. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views.*2017;18(3):109-114.
7. Tsai WC, Wu KY, Lin GM, Chen SJ, Lin WS, Yang SP, et al. Clinical Characteristics of Patients Less than Forty Years Old with Coronary Artery Disease in Taiwan: A Cross-Sectional Study. *Acta Cardiol Sin.* 2017;33(3):233-240.
8. Tascanov MB, Tanriverdi Z, Gungoren F, Besli F, Erkus ME, Gönül A, et al. Association between the No-Reflow Phenomenon and Soluble CD40 Ligand Level in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(7):376.
9. Yuasa S, Maruyama T, Yamamoto Y, Hirose H, Kawai T, Matsunaga-Irie S, et al. MCP-1 gene A-2518G polymorphism and carotid artery atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;86(3):193-8.
10. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res.* 2009;29(6):313-326.
11. Nordlie MA, Wold LE, Kloner RA. Genetic contributors toward increased risk for ischemic heart disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;39(4):667-79.
12. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000;407(6801):233-241.
13. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27:165-197.
14. Tanriverdi Z, Colluoglu T, Dursun H, Kaya D. The Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and fragmented QRS in acute STEMI patients treated with primary PCI. *J Electrocardiol.* 2017;50(6):876-883.

15. Tanriverdi Z, Gungoren F, Tascanov MB, Besli F, Altiparmak IH. Comparing the Diagnostic Value of the C-Reactive Protein to Albumin Ratio With Other Inflammatory Markers in Patients With Stable Angina Pectoris. *Angiology*. 2020;71(4):360-365.
16. Nyquist PA, Winkler CA, McKenzie LM, Yanek LR, Becker LC, Becker DM. Single nucleotide polymorphisms in monocyte chemoattractant protein-1 and its receptor act synergistically to increase the risk of carotid atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(2):124-130.
17. Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res*. 2004;95(9):858-66.
18. Chen W, Cui J, Xiang G, Zhang J, Gao H. Association between MCP-1 -2518A>G polymorphism and asthma susceptibility: a meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2019 ;52(11):8549.
19. Cam SF, Sekuri C, Sagcan A, Ercan E, Tengiz I, Alioglu E, Berdeli A. Effect of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene polymorphism in Turkish patients with premature coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(8):801-5.

Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio in Predicting Chronic Total Occlusion in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

ST-Segment Yükselmeli Miyokart Enfarktüsünde Kronik Total Oklüzyonu Öngörmeye Nötrofil/Lenfosit ve Trombosit/Lenfosit Oranı

Faruk BOYACI¹ , Murat AKCAY² , Teyyar GÖKDENİZ³ 

¹Clinic of Cardiology, Samsun Training and Research Hospital, Health Sciences University, Samsun, TÜRKİYE

²Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, TÜRKİYE

³Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Hitit University, Çorum, TÜRKİYE

Abstract

Background: Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) are new systemic inflammation markers and predictor of adverse cardiovascular outcomes. Approximately 10% of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI) have chronic total occlusion (CTO) of the non-infarct-related artery. The presence of concurrent CTO is associated with short- and long-term morbidity and mortality. Here, we aimed to investigate the relationship of NLR and PLO with coexistent CTO in STEMI patients.

Materials and Methods: Ninety consecutive STEMI patients with concurrent CTO were included in the study group and 100 STEMI patients without CTO were included in the control group retrospectively. The relationship between inflammatory markers and concurrent CTO in STEMI was analyzed.

Results: STEMI patients with concurrent CTO had increased NLR, PLR, C-reactive protein and troponin while decreased glomerular filtration rate, left ventricular ejection fraction (LVEF) in comparison with patients without CTO. In multivariate analysis, NLR ($p=0.002$), PLR ($p=0.042$), CRP ($p=0.002$), hypertension ($p<0.001$), Hyperlipidemia ($p=0.002$) and LVEF ($p=0.012$) were found to be the independent predictors for the presence of concurrent CTO. In the ROC (Receiver Operating Characteristic) curve analysis, ≥ 5.6 and ≥ 164 cut-off values were determined for NLR and PLR in detecting concurrent CTO in STEMI.

Conclusions: PLR and NLR, simple and easily calculated laboratory parameters, may permit prediction of concurrent CTO in patients with STEMI.

Key Words: STEMI, Non-infarct artery chronic total occlusion, Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), Platelet/lymphocyte ratio (PLR)

Öz.

Amaç: Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve trombosit/lenfosit oranı (PLO), yeni sistemik inflamasyon belirteçleri ve olumsuz kardiyovasküler sonuçların öngörücüleridir. Primer perkütan koroner girişime (PPKG) alınan, akut ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (STYME) hastaların yaklaşık %10'unda enfarktüsle ilişkili olmayan arterde kronik total oklüzyon (KTO) mevcuttur. Eş zamanlı KTO varlığı, kısa ve uzun dönem morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Biz burada, NLO ve PLO'nun STYME hastalarında eş zamanlı KTO ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: STYME ile başvuran, eş zamanlı başka damarda KTO'su olan 90 hasta çalışma grubu ve KTO'su olmayan 100 STYME'li hasta ise kontrol grubu olarak geriye dönük olarak ardışık bir şekilde alındı. İnflamatuvar belirteçler ve STYME'de eş zamanlı KTO arasındaki ilişki analiz edildi.

Bulgular: Eş zamanlı KTO'su olan STYME'li hastalarda, KTO'su olmayan hastalara kıyasla NLO, PLO, C-reaktif protein ve troponin artarken, glomerüler filtrasyon hızı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) azaldı. Çok değişkenli analizde NLO ($p=0.002$), PLO ($p=0.042$), CRP ($p=0.002$), hipertansiyon ($p<0.001$), hiperlipidemi ($p=0.002$) ve SVEF ($p=0.012$) parametreleri eş zamanlı KTO varlığı için bağımsız öngörücüler olarak bulundu. ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizinde STYME'de eş zamanlı KTO'yu saptamada NLO ve PLO için sırasıyla ≥ 5.6 ve ≥ 164 kestirim değerleri saptandı.

Sonuç: Basit ve kolay hesaplanan laboratuvar parametreleri olan PLO ve NLO, STYME'li hastalarda eş zamanlı KTO'nun öngörülmesine yardımcı olabilmektedir.

Anahtar kelimeler: STYME, Enfarktüs dışı arter kronik total oklüzyonu, Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), Trombosit/lenfosit oranı (PLO)

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Murat AKCAY

Department of Cardiology, Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Samsun, TÜRKİYE

E-mail: drmuratakay@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 12.03.2022

Accepted / Kabul tarihi: 07.07.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1070075

Introduction

Early primary percutaneous coronary intervention (PPCI) is an effective treatment strategy in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and associated with successful outcomes. Primary percutaneous coronary intervention is superior from thrombolytic therapy with respect to morbidity and mortality rates (1). Multivessel disease (MVD) is detected in 40-60% of the STEMI patients whereas chronic total occlusion (CTO) in non-infarct-related artery (IRA) is present in 10% of these patients (1,2). Last studies showed that the prognostic effect of multivessel disease on short and long period mortality after primary PCI could be due to present a coexistent CTO (3,4–8). In the PPCI, the existence of a non-infarct related artery CTO was detected to be related with one year mortality independently, but MVD was not related (8). In a study, the existence of CTO in non-IRA was shown to be related with poor prognosis; however, after recovery of left ventricle ejection fraction (LVEF) and renal functions, one-year survival was dependent on the presence of MVD, irrespective of presence CTO (8,9). Furthermore, the independent clinical predictors for CTO were cardiogenic shock, prior myocardial infarction (MI), age > 65 years, and history of angina (9). Atherosclerosis is related with low stage systemic inflammatory effect in which leukocytes perform a critical role. Leukocytes play a role in thrombus formation alongside atherosclerosis. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) is the most powerful white blood cell (WBC) predictor of bad results. NLR is a systemic inflammatory indicator that has been connected to mortality and morbidity in numerous cardiac diseases such as decompensated heart failure, stable coronary artery disease, and acute coronary syndrome. Partial lymphopenia conversely thinks the cortisol stimulated stress reaction (10). Platelets are also involved in the advancement of atherosclerosis. Platelets interconnect with endothelial cells, leukocytes and secrete the inflammatory agents that reason to adhesion and transmigration of monocytes (11,12). These monocytes promote to inflammatory activities in the vessel wall increasing atherosclerotic lesions (13). So, we hypothesized and evaluated that platelet/lymphocyte ratio (PLR) and NLR might have an association with the presence of concurrent CTO in STEMI patients.

Materials and Methods

Study population

This study was designed retrospectively. We evaluated retrospectively 1286 consecutive patients who were admitted with first STEMI and underwent PPCI within 12 hours of symptom onset. We detected non-IRA CTO lesions in 238 patients. The patients with active infection (n=21), chronic inflammatory disease (n=13), known malignancy (n=5), cardiogenic shock (n=3), patients with steroid therapy (n=11), end-stage liver and renal failure patients (n=18), no WBC data (n=42), history of PCI (n=24) and history of coronary artery bypass graft patients (n=11) were kept out from the

study. After all, 90 STEMI patients with concurrent CTO (group 1) and age, sex suitable 100 STEMI patients without CTO as a control group (group 2) were added in our study. The study was confirmed by the corporate ethics committee (ethics committee of the Faculty of Medicine, Kars Kafkas University (Date:14/08/2013-No: 2013/49)) and adhered to the Declaration of Helsinki.

The baseline characteristics of patients such as age, gender, history of hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), hyperlipidemia (HL), smoking, family history and total ischemic time were saved. Also, patients were evaluated for blood pressure, heart rate, Killip class, existence of cardiogenic shock, history of using drug, laboratory parameters (such as creatinine, glucose, lipid, and hematologic parameters). All patients were evaluated with transthoracic echocardiography within 24 hours after the coronary event. Left ventricular ejection fraction was measured using the biplane Simpson's technique. Echocardiographic parameters were evaluated in accordance with the guidelines of the American Society of Echocardiography (14). Venous blood was taken for laboratory analysis from all patients on admission to the hospital. Hemoglobin, White blood cell, neutrophil, lymphocyte, platelets, NLR and PLR were obtained with Coulter LH 780 Hematology Analyzer (Beckman Coulter Ireland Inc, Mervue, Galway, Ireland) as complete blood count (CBC).

Definitions

STEMI was described as existence of ST-segment elevation ≥ 1 mm in two or more continuous electrodes (≥ 2 mm for V1-V3), ongoing myocardial ischemia ≥ 30 min, new beginning left bundle branch block or true posterior infarction. CTO was described as existence of TIMI 0 or 1 flow stage in non-infarcted coronary artery, not associated with acute coronary event (15). CTOs inside branches of major epicardial coronary arteries were recorded according to its main branches such as left anterior descending (LAD) coronary artery, right coronary artery (RCA) and circumflex artery (CX). The distinction between the critical lesion for STEMI and CTO was arisen from morphology of the occlusion (absence of new thrombus, presence of bridge, septal or epicardial collaterals) and a possible history of previous myocardial infarction. Hypertension was described as systolic blood pressure > 140 mmHg and/or diastolic blood pressure was >90 mmHg at least twice or if the patient was receiving antihypertensive drugs. Smoking was described as current smoking. Diabetes mellitus was described as previous taking anti-diabetic drug or insulin or having fasting glucose values above 126 mg/dl. Hyperlipidemia was described as LDL > 100 mg/dl, TG > 200 mg/dl, or taking current statin therapy. Cockcroft-Gault formula was used for calculating the estimated glomerular filtration rate (eGFR) (16).

Coronary angiography and primary PCI

All patients underwent PPCI within half an hour after admis-

sion. All patients were immediately loaded with acetylsalicylic (300 mg) and clopidogrel (600 mg) and were transferred to angiography laboratory for PPCI. Due to the equality of the groups and accessibility, all patients were loaded with clopidogrel. Heparin (100 IU/kg) was given before PCI, but the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor (only tirofiban) was used according to the choice of cardiologist. All angiographic approaches were made using the femoral way with a 7-Fr guiding catheter. The IRA was only target of the procedure. Direct stenting was applied if possible; balloon predilatation was applied for unsuitable lesions. Post-dilatation was applied the cardiologist choice after evaluated the final stent position and angiographic view. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) flow stage was evaluated for all patients before the procedure. Coronary collateral circulation (CCC) was evaluated according to the Rentrop classification (17). According to; Grade 0 staged as no flow; Grade 1 staged as flow of side vessels via collateral roads without visualization of the epicardial area; Grade 2 staged as incomplete flow of the epicardial big coronary artery via collateral roads; Grade 3 staged as full flow of the epicardial big coronary artery. The patients were separated into impaired CCC (Group-1, Rentrop grades 0–1) or good CCC (Group-2, Rentrop grades 2–3). After PCI, antiaggregant (clopidogrel, acetylsalicylic acid) and other treatments were given according to the guidelines. All angiographic images were

Statistical analysis

Continuous parameters are given as mean \pm standard deviation, and categorical parameters are given as percentage. Student-t test or Mann-Whitney-U test or Chi-square tests were applied to compare between the two groups, as suitable. The Kolmogorov Smirnov test was applied for evaluation the normality of dispersion of continuous parameters. One way ANOVA was performed to compare NLR and PLR ratio according to vessel types in patients with concurrent CTO. Multivariable logistic regression test was made to define the independent predictors of coexistent CTO in STEMI patients; the parameters were fitted from variables found to have marginal relations with it on univariate testing ($p < 0.05$). Receiver operating characteristic (ROC) test was applied to determine the cut-off value of NLR and PLR in estimation of concurrent CTO in STEMI patients. Comparison of area under curves (AUC) was made by MedCalc program, version 7.3.0.1 (MedCalc Software, Belgium). Relationship between parameters were made using Pearson or Spearman correlation. The P value of < 0.05 was accepted important. All other analyses were made with SPSS 15.0 statistical program (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

A total of 190 STEMI patients (mean age was 67.5 ± 11.8 years and male ratio was 81.1%) were included the study. There was no variation among the groups about age and gender. The baseline clinic and angiographic parameters of groups are presented in Table 1. The prevalence of single

and two-vessel CTO in the non-IRAs was 8% and 0.5%, respectively. The patients with concurrent CTO exhibited higher frequency of hypertension, hyperlipidemia, NLR, PLR, WBC, CRP, troponin; as well as lower estimated GFR and LVEF in comparison with patients without CTO (Table 1).

The median total ischemic time was 4 ± 2.1 hours for the patients who underwent primary PCI and there was no statistical variation among the groups (4.2 ± 2.2 vs 3.8 ± 2 , $p = 0.237$). Of the 90 patients with concurrent CTO, target vessels involving CTO were RCA in 48.9%, followed by Cx in 30% and LAD in 28.9% of the cases. Six patients (7.8%) had two-vessel CTOs. Coronary stent implantation was made in 71 patients with concurrent CTO, whereas 18 patients underwent elective surgery, and 1 patient underwent medical therapy. In-hospital mortality rate was 11.6% (22 patients), which included 18 STEMI patients with concurrent CTO. Both NLR and PLR were importantly higher in subjects with in-hospital mortality, when compared to those who survived (11 ± 7.7 vs 7.5 ± 5 , $p = 0.042$ and 296 ± 163 vs 258 ± 335 , respectively, $p = 0.012$). The patients with good CCC were detected importantly higher NLR values (8.1 ± 5.5 vs 6.8 ± 5.3 , $p = 0.042$) in comparison with the patients with impaired CCC.

The patients with concurrent CTO had importantly higher NLR values (10.1 ± 5.7 vs 5.9 ± 4.3 , $p < 0.001$) and PLR values (353 ± 389 vs 181 ± 212 , $p < 0.001$), compared to those without CTO (Table 1). In one way ANOVA analysis, which compared the NLRs and PLRs according to vessel types in patients with concurrent CTO, no statistical association was observed between the vessel type and these two parameters ($p = 0.545$ and $p = 0.138$, respectively). Multivariable logistic regression test was applied for detecting the independent parameters for coincident CTO. The parameters that were found to be important in the univariate test (NLR, PLR, estimated GFR, HT, CRP, HL, WBC, troponin, LVEF) were added in the multivariate model. Between those, NLR, PLR, CRP, HT, HL and LVEF were found independent predictors for concurrent CTO in patients with STEMI ($p < 0.05$) (Table 2).

Receiver-operating characteristic (ROC) curve evaluation was made to determine the best cut-off threshold of NLR and PLR in the prediction of concurrent CTO. NLR value ≥ 5.6 was obtained an AUC (Area Under the Curve) value of 0.737 (95% CI 0.667-0.808) ($p < 0.001$) and PLR value ≥ 164 was obtained an AUC value of 0.804 (95% CI 0.743-0.865) ($p < 0.001$) (Figure 1). Moreover, NLR of ≥ 5.6 value showed a sensitivity of 73% and specificity of 63% and PLR of ≥ 164 value showed a sensitivity of 80% and specificity of 68% for the prediction of concurrent CTO (Figure 1).

We compared both AUC of ROC curves for define the most proper parameter, and PLR ratio was found more accurate against the NLR in prediction of concurrent CTO in STEMI patients ($p = 0.037$) (Figure 2). There was a mild correlation among NLR and eGFR ($r = -0.241$, $p = 0.001$) and a moderate correlation among NLR and PLR ($r = 0.393$, $p < 0.001$) (Figure 3).

Table 1. Baseline clinical and angiographic characteristics of the groups

Variables	STEMI with concurrent CTO (n=90)	STEMI without CTO (Control group) (n=100)	P value
Age (years)	68 ± 11	66 ± 12	0.196
Sex, Male n (%)	74 (82.2)	80 (80)	0.145
Diabetes mellitus, n (%)	18 (20)	11(11)	0.085
Hypertension, n (%)	72 (80)	52 (52)	<0.001
Hyperlipidemia, n (%)	50 (55.6)	41 (41)	0.045
Smoking, (%)	16 (17.8)	25 (25)	0.227
Total ischemic time, hours	4.2 ± 2.2	3.8 ± 2	0.237
LVEF (%)	41.9 ± 7.4	46.1±8	<0.001
Rentrop grade 0-1, (%)	72.2	64	0.226
White blood cell count, (K/uL)	12.3 ± 3	11 ± 2.8	0.003
Neutrophil/Lymphocyte ratio (NLR)	10.1 ± 5.7	5.9 ± 4.3	<0.001
Platelet/Lymphocyte ratio (PLR)	353 ± 389	181 ± 212	<0.001
Estimated GFR, mL/min/1.73 m ²	74.2 ± 23.5	82.7 ± 23.6	0.014
LDL-Cholesterol, mg/dl	135 ± 43	141 ± 39	0.364
HDL-Cholesterol, mg/dl	37 ± 10	39 ± 9	0.155
Triglyceride, mg/dl	140 ± 78	123 ± 69	0.631
CRP (mg/l)	4 ± 3.9	2.8 ± 2.7	0.028
TIMI 0-1, (%)	67.8	77	0.155
IRA			
LAD, (%)	44.4	41	0.527
Cx, (%)	23.3	17	0.577
RCA, (%)	31.1	39	0.256

CRP: C reactive protein, IRA: Infarct related artery, GFR: Glomerular filtration rate, LVEF: Left ventricular ejection fraction, NLR: Neutrophil lymphocyte ratio, PLR: Platelet lymphocyte ratio, TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction

Table 2. Independent predictors of concurrent CTO in multivariate analysis

Variables	Univariate OR and 95% CI	P value	Multivariate OR and 95% CI	P value
LVEF	0.985 (0.972-0.997)	<0.001	0.935 (0.8887-0.985)	0.012
NLR	1.194 (1.111-1.284)	<0.001	1.168 (1.058-1.289)	0.002
PLR	1.005 (1.003-1.008)	<0.001	1.002 (1.000-1.004)	0.042
CRP (mg/l)	1.119 (1.020-1.228)	0.028	1.209 (1.071-1.366)	0.002
GFR (mL/min/1.73m ²)	0.985 (0.972-0.997)	0.014	0.998 (0.982-1.014)	0.796
HT	3.692 (1.930-7.063)	<0.001	5.128 (2.203-11.936)	<0.001
HL	1.799 (1.011-3.200)	0.045	3.438 (1.583-7.465)	0.002

CI: Confidens interval, CRP: C reactive protein, GFR: Glomerular filtration rate, HL: Hyperlipidemia, HT: Hypertension, LVEF: Left ventricular ejection fraction, NLR: Neutrophil lymphocyte ratio, PLR: Platelet lymphocyte ratio, OR: Odds ratio.

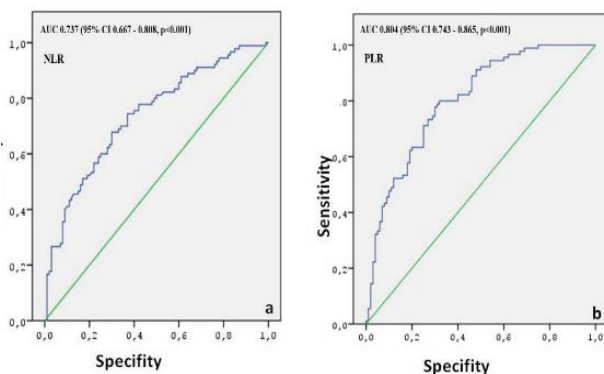


Figure 1. ROC analyses of NLR (a) and PLR (b) in prediction of concurrent CTO in patients with STEMI patients. (NLR= Neutrophil/lymphocyte ratio, PLR= Platelet/lymphocyte ratio, CTO= Chronic total occlusion)

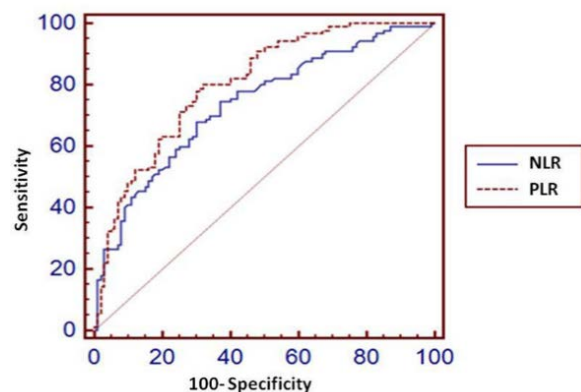


Figure 2. Comparison of Receiver-operating characteristic (ROC) curves of NLR and PLR for identification of patients with concurrent CTO. (NLR= Neutrophil/lymphocyte ratio, PLR= Platelet/lymphocyte ratio, CTO= Chronic total occlusion)

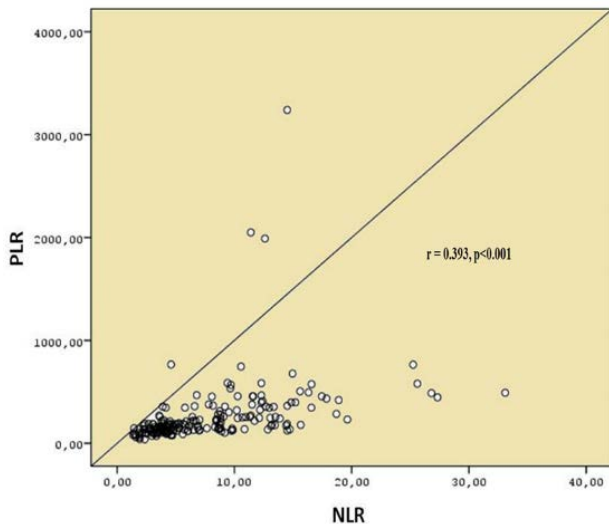


Figure 3. The graphic showing correlation analysis between NLR and PLR. (NLR= Neutrophil/lymphocyte ratio, PLR= Platelet/lymphocyte ratio).

Discussion

In our study, we evaluated the association among NLR, PLR and concurrent CTO in STEMI patients. This study demonstrated that existence of concurrent CTO in STEMI patients related with an increased in inflammatory markers such as NLR and PLR and had a more frequent incidence of hypertension, hyperlipidemia and a lower LVEF and eGFR. These parameters, except eGFR, were independent predictors for concurrent CTO in STEMI patients.

Prior studies have shown a strong association among higher inflammatory parameters and raised mortality in both healthy persons and patients with symptomatic and/or asymptomatic coronary artery disease (18,19). White blood cell subtypes such as neutrophils, lymphocytes, and monocytes are identified as inflammatory agents in the cardiovascular diseases and are played an important role in inflammatory response (20). Neutrophils increase in early phase of acute inflammation and involve with adaptive myocardial infarct healing, whereas lymphocytes play specific role in late phase of immune response. The reduction of lymphocytes in inflammation was thought due to stress-related steroid exposure and increased apoptosis (21). Neutrophil to lymphocyte ratio was displayed more powerful predictor than leukocyte values for inflammation (22). It was also related with morbidity and mortality in heart failure, stable or unstable coronary artery diseases (10). Recently published studies showed that PLR, a novel inflammatory marker, predicted long-time mortality in patients with malignancies and unstable atherosclerotic processes (23,24). Atherosclerosis is a disease that progresses with chronic inflammatory events and appears with thrombotic complications (25). Platelets play an important role in progression of atherosclerosis. Platelets effect the endothelial cells, leukocytes and extricate the inflammatory agents providing to adhesion and transmigration of monocytes

(11,12). Therefore, increased PLR due to elevated platelet and reduced lymphocyte counts might be related with increased vascular complications in STEMI patients.

The previous studies showed that existence of CTO in a non-IRA was associated with poor prognosis in patients undergoing primary PCI for acute STEMI (3,5,29). If distal coronary flow of CTO depended on collateral blood flow from IRA, the infarct area related IRA will spread more wide myocardial area. In addition, presence of concurrent CTO in the non-infarct-related artery is higher in terms of cardiovascular risk factors and comorbidities. Increased mortality in this population could be related to low PCI success (6). So, some simple hematological parameters could permit interpretation of PCI outcomes and mortality risk preprocedurally. However, time should not be wasted waiting for the results of hematological parameters in STEMI.

This is the first study that showed the impact of hematological parameters such as NLR and PLR, in estimation of concurrent CTO for STEMI patients. Previous studies showed that existence of concurrent CTO was related with impaired left ventricular functions in STEMI patients when compared to those without concurrent CTO (3,5). The most likely mechanism may be that patients with concurrent CTO, lose of their potential coronary collaterals in the coronary artery, resulting in less blood supply to the infarct-related artery and larger infarct size. Lee et al. (27) have reported that increased neutrophil numbers predict a higher infarction area, worse angiographic results, and poor short-time prognosis in patients with STEMI. Tanriverdi et al. (28) showed that STEMI patients with $NLR \geq 5.47$ had significantly higher infarct area and $NLR \geq 5.47$ was an independent predictor of in-hospital mortality. The results of our study are compatible with these findings. Elevation in NLR in STEMI patients with concurrent CTO is probably due to association between large infarction size and increased neutrophil count. Buyukkaya et al. (28) demonstrated that existence and severity of metabolic syndrome was correlated with changes in NLR. In our study, STEMI patients with concurrent CTO were found to have increased prevalence of atherosclerotic and metabolic syndrome risk factors (HT, HL) except diabetes. So, the association between elevated NLR and presence of concurrent CTO may also be attributed to higher frequency of metabolic syndrome risk parameters in this group (9). The poor prognostic impact of NLR in STEMI patients, which was shown in previous studies, may be stemmed from the relationship between NLR and existence of CTO in non-IRA. Chronic total occlusion was related with raised mortality in STEMI patients. Data about PLR and its relationship with coronary events are lacked. Several cytokines such as interleukin (IL)-1, IL-3 and IL-6 which are secreted in pro-inflammatory phase of systemic inflammation stimulate the production of megakaryocytes, lead to increase in platelet counts. Some studies showed that increased platelet counts are related with development of atherosclerotic processes and related complications. Moreover, platelets induce the leukocyte differentiation for

more proadhesive and promigratory phenotype, and leukocytes produce mediators that more activate the platelets. It is important to know that the relation among platelets, leukocytes and endothelial cells are frequently two-way (30,31). Accordingly, in current study there was moderate correlation among PLR and NLR. Platelet to lymphocyte ratio, mediator of acute inflammatory response in atherosclerotic processes, was elevated in STEMI patients with concurrent CTO and was related with larger infarct size. The superiority of PLR over NLR in prediction of presence concurrent CTO in STEMI patients was showed in ROC curve analysis. This result may have been stemmed from higher sensitivity of PLR in promoting inflammatory response (32). Cicek and et al (33) showed together of PLR and NLR can be helpful for the estimation of in-hospital and long-time mortality in STEMI patients undergoing primary PCI. Again, Turkmen et al. (34) demonstrated that PLR was a better predictor of systemic inflammatory response in uremic patients compared to NLR. In our study, mean eGFR was within normal limits in both groups; however, the group with CTO had relatively worse renal functions. This may explain why PLR was a better predictor for CTO rather than NLR in STEMI patients.

In this study the prevalence of single and two-vessel CTO in the non-IRA was 8 % and 0.5%, respectively. This was appropriate with data provided in prior studies with STEMI patients (3–6). As the existence of CTO in STEMI patients was related with worse prognosis and PCI failure, it was significant to suspect the existence of CTO in non-infarct-associated artery prior processing to angiography in patients referring with STEMI. Therefore, we performed a basic, quick test, complete blood count, without wasting time, to obtain NLR and PLR before primary PCI, which could predict the presence of concurrent CTO. Furthermore, we described several basic clinical predictors for the existence of CTO in non-infarct associated artery. We found out that history of HT and HL, and lower LVEF were related with the existence of concurrent CTO.

Limitations

The retrospective design of our study was unable to assess the longitudinal relationships. We could not investigate the benefit of recanalization of the concurrent CTO lesion and short or long period survival. In many patients, the time of the CTO could not be detected obviously, but it was considered after attentive evaluation of the plaque formation to be ≥ 3 months old and, therefore, it assumed as correct CTO (15). But there was a possibility of the inclusion the patients who had the occlusion for less than 3 months. Additionally, the patients with prior MI and CABG were excluded from the study. So, the frequency of coexistent CTO in STEMI patients could be underestimated as some of these patients could had probably CTO.

Conclusion

Several risk stratification systems have been developed for

patients who were referred to hospital with STEMI. The presence of CTO at non-IRA has been detected to indicate the high-risk patients due to increased mortality and low PCI success. PLR and NLR are simple laboratory parameters that could be easily calculated. These parameters can permit prediction of high short and long period mortality and low procedural success before the primary PCI in STEMI patients.

Ethical Approval: The protocol was accepted by the ethics committee of the Faculty of Medicine, Kars Kafkas University (Date:14/08/2013) No: 2013/49) and adhered to the Declaration of Helsinki.

Author Contributions:

Concept: T.G, F.B.

Literature Review: T.G, F.B, M.A.

Design : T.G, F.B.

Data acquisition: T.G, F.B.

Analysis and interpretation: T.G, F.B, M.A.

Writing manuscript: T.G, F.B, M.A.

Critical revision of manuscript: T.G, F.B, M.A.

Conflict of Interest: *There are no conflicts of interest to declare. All authors have participated in the work and could publicly defend its contents and have read the manuscript prior to its submission for publication and agree with its contents.*

Financial Disclosure: *Authors declared no financial support.*

References

1. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003; 361: 13–20.
2. Simoons M. L, Clinical Perspectives. Selection of reperfusion therapy for individual patients with evolving myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1997; 18: 1371–81.
3. Claessen BE, van der Schaaf RJ, Verouden NJ, Stegenga NK, Engstrom AE, Sjaauw KD, et al. Evaluation of the effect of a concurrent chronic total occlusion on long-term mortality and left ventricular function in patients after primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2: 1128–34.
4. van der Schaaf RJ, Vis MM, Sjaauw KD, Koch KT, Baan J Jr, Tijssen JGP, et al. Impact of multivessel coronary disease on long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction is due to the presence of a chronic total occlusion. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 1165–69.
5. Lexis CP, van der Horst IC, Rahel BM, Lexis MAS, Kampinga MA, Gu YL, et al. Impact of chronic total occlusions on markers of reperfusion, infarct size, and longterm mortality: A substudy from the TAPAS-trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011; 77: 484–91.
6. Tajstra M, Gasior M, Gierlotka M, Pres D, Hawranek M, Trzeciak P, et al. Comparison of five-year outcomes of patients with and without chronic total occlusion of noninfarct coronary artery after primary coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012; 109:208–13.
7. Claessen BE, Dangas GD, Weisz G, Witzenbichler B, Guagliumi G, Möckel M, et al. Prognostic impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery in patients

- with ST-segment elevation myocardial infarction: 3-year results from the HORIZONS-AMI trial. *Eur Heart J*. 2012; 33: 768–75.
8. Van der Schaaf RJ, Claessen BE, Vis MM, Hoebbers LP, Koch KT, Baan J Jr, et al. Effect of multivessel coronary disease with or without concurrent chronic total occlusion on one-year mortality in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock. *Am J Cardiol*. 2010; 105: 955–59.
 9. Bataille Y, Déry JP, Larose E, Déry U, Costerousse O, Rodés-Cabau J, et al. Prevalence, predictors and clinical impact of unique and multiple chronic total occlusion in non-infarct-related artery in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction. *Heart*. 2012; 98: 1732–37.
 10. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers E-K, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 653–57.
 11. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005; 115: 3378–84.
 12. Lindemann S, Kramer B, Seizer P, Gawaz M. Platelets, inflammation and atherosclerosis. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2007; 5 (Suppl 1): 203–11.
 13. Huo Y, Schober A, Forlow SB, Smith DF, Hyman MC, Jung S, et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat Med*. 2003; 9: 61–7.
 14. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17: 1086–119.
 15. Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, Colombo A, Schwartz RS, Bailey S, et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation*. 2005; 112 (15): 2364–72.
 16. Botev R, Mallié JP, Couchoud C, Schüick O, Fauvel JP, Wetzel JFM, et al. Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 899–906.
 17. Rentrop KP, Thornton JC, Feit F, Van Buskirk M. Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model. *Am J Cardiol*. 1988; 61: 677–84.
 18. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342: 836–43.
 19. Hatmi ZN, Saeid AK, Broumand MA, Khoshkar SN, Danesh ZF. Multiple inflammatory prognostic factors in acute coronary syndromes: a prospective inception cohort study. *Acta Med Iran*. 2010; 48: 51–57.
 20. Oda E, Kawai R, Aizawa Y. Lymphocyte count was significantly associated with hyper-LDL cholesterolemia independently of high-sensitivity C-reactive protein in apparently healthy Japanese Heart Vessels. 2012;27: 377–83.
 21. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003; 348: 138–50.
 22. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1638–43.
 23. Azab B, Shah N, Akerman M, T McGinn Jr J. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2012; 34: 326–34.
 24. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2012; 23: 265–73.
 25. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 1135–43.
 26. Claessen BE, Hoebbers LP, van der Schaaf RJ, Kikkert WJ, Engstrom AE, M Vis M, et al. Prevalence and impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery on long-term mortality in diabetic patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart*. 2010; 96: 1968–72.
 27. Lee HY, Kim JH, Kim BO, Kang YJ, Ahn HS, Hwang MW, et al. Effect of aspiration thrombectomy on microvascular dysfunction in ST-segment elevation myocardial infarction with an elevated neutrophil count. *Korean Circ J*. 2011; 41: 68–75.
 28. Tanriverdi Z, Colluoglu T, Dursun H, Kaya D. The Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and fragmented QRS in acute STEMI patients treated with primary PCI. *J Electrocardiol*. 2017; 50 (6): 876–83.
 29. Buyukkaya E, Karakas MF, Karakas E, Akçay AB, Tanboga IH, Kurt M, et al. Correlation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio With the Presence and Severity of Metabolic Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014; 20 (2): 159–63.
 30. Tasoglu I, Sert D, Colak N, Uzun A, Songur M, Ecevit A. Neutrophil-Lymphocyte Ratio and the Platelet-Lymphocyte Ratio Predict the Limb Survival in Critical Limb Ischemia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014; 20 (6): 645–50.
 31. Totani L, Evangelista V. Platelet-leukocyte interactions in cardiovascular disease and beyond. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30: 2357–61.
 32. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi H-J, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*. 2012; 17: 216–22.
 33. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int*. 2013; 17: 391–96.
 34. Çiçek G, Açıkgöz SK, Bozbay M, Altay S, Uğur M, Uluganyan M, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio combination can predict prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2015; 66 (5): 441–7.

HIV/AIDS Hastalarında Osteoporoz/Osteopeni Sıklığı, D Vitamini Düzeyleri ve İlişkili Risk Faktörleri

Frequency of Osteoporosis/Osteopenia, Vitamin D Levels and Associated Risk Factors in HIV/AIDS Patients

Nesibe KORKMAZ¹ , Gönül ÇİÇEK ŞENTÜRK¹ , Bahar ÇELİK¹ 

¹Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte bireylerde kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma sık görülmemekte ve osteopeni, osteoporoz oranı ile kemiklerde kırık riski genel popülasyona göre daha yüksek seyretmektedir. Çalışmamızda çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) sonucuna göre hastalarımızın osteoporoz/osteopeni sıklığı ve ilişkili risk faktörlerinin irdelenmesi, 25 (OH) vitamin D sonuçlarının değerlendirilmesi hedeflendi.

Materyal ve metod: Kliniğimizde 2011-2021 tarihleri arasında takip ettiğimiz HIV ile enfekte hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. DXA sonucuna ve 25 (OH) vitamin D düzeyine ulaşılan hastalar çalışma kapsamında değerlendirildi. Olguların yaş, cinsiyet, bulaş şekli, sigara kullanımı, CD4 T lenfosit düzeyleri, HIV RNA seviyeleri KMY sonuçlarına göre karşılaştırıldı.

Bulgular: KMY sonucuna ulaşılan 146 hastanın yaş ortalaması 44, CD4 T lenfosit ortalaması 399 idi. Hastaların dokuz (%6)'unda osteoporoz, 44 (%30)'ünde osteopeni saptandı. Osteoporoz/osteopeni saptanan hastaların % 49'u 50 yaş altında idi. Cinsiyet, CD4 T lenfosit sayısı, HIV viral yük açısından osteoporoz/osteopeni ile KMY normal olan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. 25 (OH) vitamin D düzeyleri, 0-20 arasında olanlar 85/116 (%73), 21-30 arasında olanlar 24/116 (%20), 30'un üzerinde olanlar 7/116 (%6) bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda, HIV ile enfekte hastalarımızın önemli bir kısmında KMY'de azalma ve ciddi D vitamini eksikliği saptanmıştır. Özellikle tarama önerilmeyen genç hasta grubunda da osteoporoz/osteopeni insidansının yüksek olduğu gözden kaçırılmamalıdır. D vitamini immünomodülatör ve kemik sağlığındaki etkileri göz ardı edilmeden eksikliğin olduğu hastalara replasman tedavilerinin uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Osteopeni, Osteoporoz, 25 (OH) Vitamin D, HIV

Abstract

Background: Decrease in bone mineral density (BMD) is common in individuals infected with human immune deficiency virus (HIV) and the rate of osteopenia, osteoporosis and bone fracture risk are higher than the general population. In our study, we aimed to evaluate the frequency of osteoporosis/osteopenia according to the results of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and examination of associated risk factors and also evaluate the results of 25 (OH) vitamin D.

Materials and Methods: The files of HIV-infected patients we followed up in our clinic between 2011 and 2021 were retrospectively reviewed. Patients with DXA results and 25 (OH) vitamin D levels were evaluated within the scope of the study. Age, gender, mode of transmission, smoking, CD4 T lymphocyte levels, HIV RNA levels of the cases were compared according to BMD results.

Results: The average age of 146 patients with BMD results was found 44, and the CD4 T lymphocyte was 399. Osteoporosis was diagnosed in nine (6%) patients and osteopenia was diagnosed in 44 (30%) patients. 49% of patients diagnosed as osteoporosis/osteopenia were under the age of 50. There was no statistically significant difference between the osteoporosis/osteopenia group and the group with normal BMD in terms of gender, CD4 T lymphocyte count and HIV viral load. 25 (OH) vitamin D levels were found as 85/116 (73%) between 0-20, 24/116 (20%) between 21-30 and 7/116 (6%) above 30.

Conclusions: In our study, a significant decrease in BMD and severe vitamin D deficiency were found in a significant portion of our HIV-infected patients. Especially in young patient group for whom screening is not recommended. It should be considered that the incidence of osteoporosis/osteopenia may be high. Without ignoring the effects of vitamin D on immunomodulatory and bone health, we think replacement therapy should be applied to patients with deficiency.

Keywords: Osteopenia, Osteoporosis, 25(OH)vitamin D, HIV

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Nesibe KORKMAZ

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Ziraat, Şehit Ömer Halisdemir Bulvarı NO:1,06110 Altındağ/Ankara TÜRKİYE

E-mail: nesibeaydogan@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 17.02.2022

Kabul tarihi / Accepted: 22.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1075228

Giriş

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olan hastalarda genel popülasyona göre kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma ve kırık riski daha fazla görülmektedir (1-3). Ölümcül olmaktan uzaklaşan HIV enfeksiyonunda D vitamini eksikliği ve KMY'de azalma gibi yaşam kalitesini etkileyen kronik hastalıklar ve ek problemlerin yönetimi çok daha önemli hale gelmiştir (4). Yapılan çalışmalarda HIV ile enfekte hastalarda osteoporoz %2-23, osteopeni %24-59,5 oranlarında bildirilmiştir (5-8). HIV enfeksiyonunda görülen kemik demineralizasyonun nedenleri belirsizdir (9). Düşük vücut kitle indeksi, fiziksel inaktivite, malabsorbsiyon, hipogonadizm, vitamin D eksikliği, sigara kullanımı, HIV enfeksiyonunun kendisi, viral yük ve tedavide kullanılan ilaçlar bu nedenlerden bazılarıdır (10,11).

Vitamin D eksikliği genel olarak her yaşta bireyi etkileyen küresel bir sorundur. HIV/AIDS olgularında bilinen genel risk faktörleri yanında, HIV'in kendisine ve kombine antiretroviral tedavi (cART) kullanımına bağlı olarak vitamin D eksikliği daha yüksek oranlarda izlenmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda HIV ile enfekte bireylerin neredeyse tamamında D vitamini yetersizliği olduğu (kalsidiol seviyesi <30 ng/ml), %30 kadarında da D vitamini eksikliği (kalsidiol seviyesi <20 ng/ml) olduğu saptanmıştır (12,13). D vitamininin antiinflamatuar, antimikrobiyal, immünmodülatör etkileri olduğu bilinmektedir. ART altındaki hastalarda bile, azalmış D vitamini seviyeleri ile osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar, tip II diyabet ve enfeksiyonlar gibi komorbiditeler arasında ilişki olduğu saptanmıştır (12,14,15).

Çalışmamızda kliniğimizde takip ettiğimiz naiv HIV ile enfekte hastaların kemik mineral yoğunluğu ölçüm sonuçları, 25 (OH) vitamin D düzeyleri ve osteoporoz, osteopeni saptanan hastaların risk faktörlerinin irdelenmesi hedeflendi.

Materyal ve Metod

Üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesinde 2011-2021 tarihleri arasında takip ettiğimiz 252 HIV ile enfekte hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. KMY sonuçlarına göre risk faktörleri karşılaştırılırken, sekonder osteoporoz/osteopeni nedenlerine sebep olabilen hipertiroidi, hiperparatiroidi, hipogonadizm, diabetes mellitus ve kortikosteroid kullanımı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Olguların yaş, cinsiyet, bulaş şekli, sigara kullanımı, CD4 T lenfosit düzeyleri, HIV RNA seviyeleri, KMY ölçümleri, 25 (OH) vitamin D düzeylerine hasta dosyalarından ulaşıldı. Hastaların tedavi almadan önceki KMY ölçümleri ve 25 (OH) vitamin D düzeyleri çalışma kapsamında değerlendirildi. 25 (OH) vitamin D düzeyleri için 0-20 ng/mL eksiklik, 21-30 ng/mL yetersizlik, 30 ng/mL'nin üzeri yeterli düzey olarak kabul edildi. Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre osteopeni, T skorunun -2.5 ile -1 arasında olması; osteoporoz, T skorunun -2.5'in altında olması şeklinde tanımlandı.

Çalışmaya ait etik kurul izni Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi hastanesi etik kurulundan 01.11.2021 tarih ve 123/03 sayılı ile alındı.

Çalışmada veri analizi için SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Çalışmanın verileri normallik varsayımları açısından incelendiğinde, Kolmogorov-Smirnov değerleri $p < 0.05$ olarak belirlendi. D vitamin değerleri ile CD4 T lenfosit ve HIV RNA değerleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için nonparametrik testlerden spearman korelasyon analizi yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ChiSquare test ve Fisher's Exact test kullanıldı.

Bulgular

HIV ile enfekte takip ettiğimiz 252 hastanın 146'sının KMY sonucuna ulaşıldı. Hastaların yaş ortalaması $44,20 \pm 14,22$ yaş, CD4 T lenfosit ortalaması $399,69 \pm 271,63$ hücre/ μ L, HIV RNA ortalaması $13862461,21$ IU/ml saptandı. Hastalara ait sosyodemografik ve klinik özellikler tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastalara ait Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Değişkenler	Kemik mineral yoğunluğu olan tüm hastalar N=146	Osteoporoz + osteopeni N=53
Cinsiyet n (%)		
Kadın	19 (13,0)	10 (18,9)
Erkek	127 (87,0)	43 (81,1)
25 (OH) vitamin D düzeyi (ng/ml) n (%)		
Yok	74 (50,7)	16 (30,2)
Ciddi yetersiz	54 (37,0)	32 (60,4)
Yetersiz	13 (8,9)	3 (5,7)
Normal	5 (3,4)	2 (3,8)
Bulaş n (%)		
Bilinmiyor	19 (13,0)	8 (15,1)
Homoseksüel	39 (26,0)	15 (28,3)
Heteroseksüel	88 (60,3)	30 (56,6)
Yaş n (%)		
50 yaş altı	95 (65,1)	26 (49,1)
50 yaş üstü	51 (34,9)	27 (50,9)
Ek Hastalık n (%)		
Yok	125 (85,6)	45 (84,9)
Var	21 (14,4)	8 (15,1)
Sigara n (%)		
Yok	52 (35,6)	27 (50,9)
Var	80 (54,8)	25 (47,2)
Bilinmiyor	14 (9,6)	1 (1,9)
CD4 T lenfosit (hücre/μL) n (%)		
350 altı	73 (50,0)	25 (47,2)
350 üstü	73 (50,0)	28 (52,8)
HIV RNA (IU/ml) n (%)		
100.000 altı	55 (37,7)	19 (35,8)
100.000 üstü	88 (60,3)	32 (60,4)
Bilinmiyor	3 (2,1)	2 (3,8)

KMY sonucuna ulaşılan 146 hastanın dokuz (%6)'unda osteoporoz, 44 (%30)'ünde osteopeni saptandı. KMY sonucu normal gelen hastalar ile sekonder osteoporoz/osteopeniye sebep olan risk faktörleri çıkarıldıktan sonra kalan osteopeni/osteoporoz hastaları karşılaştırıldı. Osteoporoz/osteopeni saptanan hastaların %88'inde D vitamini eksiklik ve yetersizliği olduğu görüldü, diğer değişkenlerin analizleri tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Kemik Mineral Yoğunluğu Sonuçlarına göre Çeşitli Değişkenlerin Karşılaştırılması

Değişkenler	Normal N=88	Osteoporoz + osteopeni N=50	p
Cinsiyet n (%)			
Kadın	9 (10,2)	8 (16,0)	0.321#
Erkek	79 (89,8)	42 (84,0)	
Bulaş yolu n (%)			
Bilinmiyor	11 (12,5)	8 (16,0)	0.748#
Homoseksüel	24 (27,3)	15 (30,0)	
Heteroseksüel	53 (60,2)	27 (54,0)	
Sigara n (%)			
Yok	23 (30,7)	26 (53,1)	0.013#
Var	52 (69,3)	23 (46,9)	
CD4 T lenfosit (hücre/μL) n (%)			
350 altı	44 (50,0)	22 (44,0)	0.498#
350 üstü	44 (50,0)	28 (56,0)	
HIV RNA (IU/ml) n (%)			
100.000 altı	34 (39,1)	19 (39,6)	0.954#
100.000 üstü	53 (60,9)	29 (60,4)	
25 (OH) Vitamin D (ng/ml) n (%)			
Ciddi yetersiz	20 (60,6)	30 (88,2)	0.027*
Yetersiz	10 (30,3)	3 (8,8)	
Normal	3 (9,1)	1 (2,9)	

*;Fisher's Exact test, #;ChiSquare test, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

HIV ile enfekte takip ettiğimiz 252 hastanın 116'sının 25 (OH) vitamin D düzeylerine ulaşıldı. 25 (OH) vitamin D düzeyleri, 0-20 arasında olanlar 85/116 kişi (%73), 21-30 arasında olanlar 24/116 (%20) kişi, 30'un üzerinde olanlar 7/116 (%6) kişi idi.

Tartışma

HIV ile enfekte bireylerde etkili ve erken antiretroviral tedavilerle birlikte beklenen yaşam süreleri uzamıştır. Beklenen yaşam süresi uzadıkça osteoporoz, osteopeni gibi komorbiditelerin görülme sıklığı da artmakta ve bu hastalıkların yönetimi de hastalığın yönetimi kadar önemli bir hal almaktadır. Bilinen klasik risk faktörlerinin yanı sıra, HIV enfeksiyonunun kendisi de kemik kaybına katkıda bulunmaktadır (16). Çalışmamızda çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) sonucuna ulaşılan 146 naiv HIV ile enfekte hastanın %36'sında osteoporoz/osteopeni olduğu saptanmış olup, hastaların dokuz (%6)'unda osteoporoz, 44 (%30)'ünde osteopeni saptanmıştır. Brown ve ark.nın tedavi naiv yaş ortalaması 31-44 arasında olan 10 çalışmayı irdeledikleri bir meta analizde kemik mineral dansitesinde azalma %12 ile %62.5 arasında bulunmuş ve aynı meta analizde HIV ile enfekte olmayan gruba göre osteopeni ve osteoporoz oranlarının 6.4 ve 3.6 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (17). Vlot ve ark.nın tarafından yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 39 olan tedavi naiv hastalar değerlendirilmiş ve çalışmamıza benzer şekilde osteopeni %44, osteoporoz %11 olarak saptanmıştır (18). Ülkemizden Yenilmez ve ark.nın tedavi naiv hastalarda yaptıkları bir çalışmada osteopeni %47.5, osteoporoz %7.5, Şenoğlu ve ark.nın naiv has-

taları değerlendirdikleri çalışmada ise osteoporoz/osteopeni oranı %46, osteoporoz oranı %19 saptanmıştır. Şenoğlu ve ark.nın çalışmasında sekonder osteoporoz risk faktörleri çalışma dışı değerlendirilmemiştir (19,20). HIV ile enfekte olan ve olmayan erkeklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada fraktür sıklığı HIV ile enfekte bireylerde 2.5/1000 hasta yılı, HIV ile enfekte olmayanlarda 1.9/1000 hasta yılı olarak bulunmuştur (21). HIV ile enfekte bireylerde osteoporoz, osteopeni oranları yaş gruplarına, ülkelere göre farklılıklar göstermekte ve normal populasyona göre osteoporoz, osteopeni ve kırık riski daha yüksek seyretmektedir. HIV ile enfekte bireylerde kemik sağlığının korunması, erken tanı ve tedavinin planlanması için KMY ile kemik taramalarının yapılması ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

HIV ile enfekte hastalara, postmenopozal kadın ve ≥ 50 yaş erkek olması halinde DXA yapılması önerilmektedir (22). Daha genç hastalarda fraktür riski düşük olduğu için DXA ile tarama önerilmemekteyse de, fraktür öyküsü olan kişilerde yaşa veya cinsiyete bakılmaksızın DXA yapılması önerilmektedir (23). Çalışmamızda üzerinde durmak istediğimiz önemli bir nokta ise osteoporoz ya da osteopeni gelişen hastalarımızın yaklaşık yarısının (%49) 50 yaş altında olduğunun tespit edilmiş olmasıdır. Brown ve arkadaşlarının 331 tedavi naiv hastayı değerlendirdikleri çalışmada hastaların %31'inde KMY'de düşüklük saptanmış ve yaş ortalaması da 36 bulunmuştur (24). Şenoğlu ve ark.nın çalışmasında da 131 osteoporoz/osteopeni saptanan hastanın %81'inin 50 yaş altında olduğu tespit edilmiştir (20). Çimen ve ark.nın tedavi alan, viral yük negatif 50 yaş altı ve premenopozal kadınlarda yaptıkları çalışmada yaş ortalaması 38 olan 72 hasta değerlendirilmiş ve hastaların %19.3'ünde düşük KMY saptanmıştır (25). Özellikle HIV ile enfekte bireylerde genç popülasyonda da KMY'de ki azalma dikkat çekicidir. Rutin KMY taraması yapılması önerilen, risk faktörleri taşıyan grup dışında da kemik taramasının yapılmasının osteopeni/osteoporoz varlığının erken saptanması, hayat kalitesinin artırılması için önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Birçok faktör HIV ile enfekte bireylerde osteoporoz, osteopeniye sebep olabilmektedir. Çalışmamızda yüksek viral yük ve düşük CD4 T lenfosit sayıları ile osteoporoz, osteopeni gelişimi arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Santi ve arkadaşlarının 1204 hastayı değerlendirdikleri çalışmada da yüksek viral yük ve CD4 lenfosit sayıları ile düşük KMY arasında zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur (26). Ülkemizden Yenilmez ve ark.nın 101 tedavi naiv hastayı değerlendirdikleri çalışmada da çalışmamızla benzer şekilde, yüksek viral yük ve düşük CD4 lenfosit sayıları ile osteoporoz, osteopeni gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır (19). Çalışma kapsamında 10 yıldır takip ettiğimiz hastalarımızın 116'sının 25 (OH) vitamin D değerlerine ulaşılmış olup hastalarımızın %73'ünde D vitamini eksikliği saptanmıştır. HIV ile enfekte bireylerde D vitamini eksikliğinin değerlendirildiği bir meta analizde bu oranın %70 ile %83 arasında değiştiği saptanmıştır (27). Vitamin D eksikliği ülkemizde yaygın olarak görülmektedir. Gümüşer ve ark.nın çalışmasında

111 HIV ile enfekte hastanın D vitamini sonuçları değerlendirilmiş ve hastaların %71.2'sinde D vitamini eksikliği saptanmıştır (28). Ek hastalığı olmayan hastaneye herhangi bir sebeple başvuran hastalarda yapılan bir çalışmada bu oran %51.8, Tamer ve ark.nın kontrol grubunda da %63 saptanmıştır (29,30). Ülkemizde HIV ile enfekte hastalarda D vitamini değerlerinin irdelendiği çalışma sayısı azdır. Aydın ve ark.nın D vitamini seviyelerinin yüksek olduğu yaz aylarında yaptıkları bir çalışmada 96 HIV ile enfekte hastanın D vitamini seviyeleri değerlendirilmiş olup hastaların %14.4'ünde D vitamini eksikliği, %68.8'inde yetersizliği tespit edilmiştir (31). D vitamini eksikliği cut-off değerlerindeki farklılıklar, güneşe maruziyet farklılıkları, mevsim, enlem, ırksal farklılıklar, yaşam tarzı farklılıkları gibi birçok sebep D vitamin seviyeleri ile ilgili net sonuçlara ulaşılamamasına sebep olmaktadır. Fakat çalışmamızda da gördüğümüz üzere hastaların %73'ünde ciddi D vitamini eksikliği, osteoporoz/ osteopeni gelişen hastaların da %88'inde D vitamin eksikliği mevcuttu. D vitaminin immün regülasyondaki rolü, kalsiyum ve kemik metabolizmasındaki önemi düşünülecek olursa D vitamin takviyelerinin HIV ile enfekte bireylerde önemli olduğu kanaatindeyiz. D vitamini istemlerine Sağlık Bakanlığı yönetmeliği gereği getirilen kısıtlamalar nedeniyle enfeksiyon hastalıkları kliniklerinden rutin istemler yapılamamakta ve hastalar çoğunlukla ilgili branşlara yönlendirilmemektedir. Kemik sağlığının yönetimi HIV ile enfekte hastalarda multidisipliner yapılmalıdır ve endokrinoloji, fizik tedavi gibi branşlarla koordineli çalışılması gerektiğinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışma popülasyonunun az olması ve 25(OH) vitamin D düzeylerinin mevsimsel farklılık gözetmeden irdelenmiş olması çalışmamızla ilgili kısıtlılıklardır.

Sonuç

Çalışmamızda HIV ile enfekte hastalarımızın üçte birinde düşük KMY ve % 73'ünde ciddi D vitamini eksikliği saptanmıştır. KMY düşüklüğü olan hastalarımızın yaklaşık yarısının 50 yaş altında olan ve DXA ile tarama önerilmeyen grupta olduğu görülmektedir. HIV ile enfekte bireylerde osteopeni/osteoporoz varlığının erken saptanması, hayat kalitesinin artırılması, erken ve etkili tedavilerin başlanması açısından önemlidir. Bu nedenle rutin tarama önerilemeyen genç hasta grubunda da KMY taramalarının göz ardı edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Etik onam: Çalışmaya ait etik kurul izni Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma hastanesi etik kurulundan 01.11.2021 tarih ve 123/03 sayılı kararı ile alındı

Yazar Katkıları:

Konsept: N.K

Literatür Tarama: N.K, G.Ç.Ş

Tasarım: N.K

Veri toplama: N.K, G.Ç.Ş, B.Ç

Analiz ve yorum: N.K, G.Ç.Ş, B.Ç

Makale yazımı: N.K

Eleştirel incelenmesi: N.K, G.Ç.Ş, B.Ç

Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Yok





Kaynaklar

1. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res.* 2007;22:465–75.
2. McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis.* 2010;51:937-46.
3. Shiao S, Broun EC, Arpad SM, Yin MT. Incident fractures in HIV infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2013;27:1949-57.
4. Carr A, Grund B, Neuhaus J, Schwartz A, Bernardino JI, White D, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in untreated HIV infection: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med.* 2015;16 (Suppl 1):137-46.
5. Tomazic J, Ul K, Volcansek G, Gorenssek S, Pfeifer M, Karner P, et al. Prevalence and risk factors for osteopenia/osteoporosis in an HIVinfected male population. *Wien Klin Wochenschr.* 2007;119(21- 22):639-46.
6. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, Peres-Alvarez N, Rosales J, del Rio L, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS.* 2010;24(18):2827-33.
7. Brown TT, Ruppe MD, Kassner R, Kumar P, Kehoe T, Dobs AS, et al. Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virusinfected patients and its association with increased central adiposity and postload hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1200-6.
8. Groger R, Erin Q, William P. Osteoporosis in HIV-infected patients. *Clinical reviews in bone and mineral metabolism.* 2004;2(2):167- 73.
9. Cotter AG, Sabin CA, Simelane S, Macken A, Kavanagh E, Brady JJ, et al. Relative contribution of HIV infection, demographics and body mass index to bone mineral density. *Aids.* 2014;28(14), 2051-2060.
10. Compston J. HIV infection and bone disease. *J Intern Med.* 2016;280:350-8
11. Panayiotopoulos A, Bhat N, Bhango A. Bone and vitamin D metabolism in HIV. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013;14:119-25.
12. Barbosa N, Costa L, Pinto M. Vitamin D and HIV Infection : a systematic review. *Immunod Disord.* 2014;3:1.
13. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:50–60.
14. Lake JE, Adams JS. Vitamin D in HIV-infected patients. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2011; 8:133–41.
15. Pinzone MR, Di Rosa M, Malaguarnera M, Madeddu G, Focà E, Ceccarelli G, et al. Vitamin D deficiency in HIV infection: an underestimated and undertreated epidemic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:1218–32.
16. Biver E, Calmy A, Aubry-Rozier B, Birkhäuser M, Bischoff-Ferrari H.A, Ferrari SM, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of bone fragility in people living with HIV: a position statement from the Swiss Association against Osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2019;30(5):1125-1135.
17. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the preva-

- lence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *Aids*. 2006;20(17):2165-74
18. Vlot MC, Grijsen ML, Prins JM, de Jongh RT, de Jonge R, den Heijer M, et al. Effect of antiretroviral therapy on bone turnover and bone mineral density in men with primary HIV-1 infection. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193679.
 19. Yenilmez E, Çetinkaya RA. Evaluation of initial results of naïve HIV-infected patients regarding bone health. *J Surg Med*. 2019;384-9.
 20. Şenoğlu S, Aydın ÖA. Naif HIV ile Enfekte Bireylerde Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi. *Turk J Osteoporos*. 2020
 21. Womack JA, Goulet JL, Gibert C, et al. Increased risk of fragility fractures among HIV infected compared to uninfected male veterans. *PLoS One*. 2011; 6(2): e17217.
 22. McComsey GA, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(8): 937-46.
 23. McComsey GA, Huang JS, Woolley IJ, et al. Fragility fractures in HIV-infected patients: need for better understanding of diagnosis and management. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2004; 3(3): 86-91
 24. Brown TT, Chen Y, Currier JS, Ribaudo HJ, Rothenberg J, Dubé MP, et al. Body composition, soluble markers of inflammation, and bone mineral density in antiretroviral therapy-naïve HIV-1 infected individuals. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2013;63(3), 323
 25. Çimen C, Aksu-Sayman Ö, Fincancı M. Measurement of bone mineral density in HIV-infected individuals who are not considered as a specific risk group for bone mineral densitometry screening. *Klimik Derg*. 2019;32(3):318-23.
 26. Santi D, Madeo B, Carli F, Zona S, Brigante G, Vescini F, et al. Serum total estradiol, but not testosterone is associated with reduced bone mineral density (BMD) in HIV-infected men: a cross-sectional, observational study. *Osteoporosis International*. 2016;27(3):1103-14.
 27. Mansueto P, Seidita A, Vitale G, Gangemi S, Iaria C, Cascio A. Vitamin D deficiency in HIV infection: not only a bone disorder. *Biomed Res Int*. 2015;2015:735615.
 28. Gümüşer F, Arslan F. HIV Pozitif Erkek Hastalarda Osteopeni/Osteoporoz Durumu ve D Vitamini Düzeyleri. *FLORA*. 2019;24.1: 52-62
 29. Ucar F, Yavuz-Taslipinar M, Ozden-Soydas A, Ozcan N. Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran hastalarda 25-OH vitamin D düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci*. 2012;2:12-5.
 30. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2011;21:891-6.
 31. Aydın OA, Karaosmanoglu HK, Karahasanoglu R, Tahmaz M, Nazlıcan O. Prevalence and risk factors of osteopenia/osteoporosis in Turkish HIV/AIDS patients. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(6),707-711.

The Effect of Hemogram Parameters in Predicting IVF-ICSI Cycle Success with Antagonist Protocol

Hemogram Parametrelerinin Antagonist Protokollü IVF-ICSI Siklus Başarısını Öngörmeye Etkisi

Uğur DEĞER¹ , Yunus ÇAVUŞ¹ , Gülcan OKUTUCU² , Nurullah PEKER³ 

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Gelişim University, İstanbul, TÜRKİYE

²Department of Obstetrics and Gynecology, Dicle State Hospital, Diyarbakır, TÜRKİYE

³Department of Obstetrics and Gynecology, Dicle University, Faculty of Medicine, Diyarbakır, TÜRKİYE

Abstract

Background: In IVF-ICSI cycles with GnRH antagonist protocol, the aim is to investigate the effects of hCG day hemogram values on OPU and IVF-ICSI success, implantation and clinical pregnancy rates.

Materials and Methods: Patients who underwent IVF-embryo transfer (ET) cycle after controlled ovarian stimulation (COS) ICSI treatment in a secondary care center between 2019 and 2020 were retrospectively examined. The effects of the differences in Hgb, HCT, Plt, WBC, P-LCR, PDW, RDW-CV, RDW-SD, and MPV values, which are among the hCG day CBC parameters of the cases, on the total oocyte (immature (M1)+mature (M2)+ germinal vesicle (GV)) and M2 oocyte counts obtained after OPU, the number of fertilized oocytes (two pronuclei (2PN)) obtained after IVF-ICSI, implantation and clinical pregnancy rates were evaluated.

Results: During the study, 171 patients were evaluated. No significant correlations were found between the Hgb, HCT, WBC, P-LCR, PDW and MPV values of the cases and the number of aspirated follicles, total oocytes and M2 oocytes after OPU ($p>0.05$). No significant correlations were found between the number of 2PN and frozen embryos obtained after IVF-ICSI, implantation and clinical pregnancy rates ($p>0.05$). A negative, low or insignificantly strong statistically significant correlation ($r=-0.160$ and $p=0.037$) was found between the platelet count and the number of follicles aspirated after OPU. It was observed that there were negative, low or insignificantly strong statistically significant correlations between the RDW-CV values of the cases and the number of 2PN and frozen embryos obtained after IVF-ICSI ($r=-0.164$, $p=0.032$ and $r=-0.224$, $p=0.004$, respectively). In addition, negative, low or insignificantly strong statistically significant correlations were found between the RDW-SD value and the number of follicles aspirated after OPU, total oocytes, and M2 oocytes ($r=-0.247$, $p=0.001$; $r=-0.24$, $p=0.003$; $r=-0.220$, $p=0.004$ respectively). Negative, low or insignificantly strong statistically significant correlations were found between the RDW-SD value and the number of 2PN, and frozen embryos obtained after IVF-ICSI ($r=-0.219$, $p=0.004$; $r=-0.229$, $p=0.003$ respectively).

Conclusions: In conclusion, no significant correlation could be found between women's hCG day Hgb, Hct, WBC, P-LCR, PDW and MPV values and OPU results or IVF-ICSI success, and these values were not predictive during the treatment process. It was determined that none of the hemogram parameters affected the implantation or clinical pregnancy rates in the treatment cycles. Although we found that OPU results worsened with increasing Plt or RDW-SD values, and fertilization success decreased with increasing RDW-SD and RDW-CV values, the strength of these correlations was weak.

Key Words: In-vitro fertilization, Hemogram parameters, Intracytoplasmic sperm injection, Pregnancy outcomes, Implantation

Öz.

Amaç: GnRH antagonist protokollü IVF-ICSI sikluslarında, olguların hCG günü hemogram değerlerinin OPU ve IVF-ICSI başarısına, implantasyon ve klinik gebelik oranlarına etkisini araştırmak amaçlandı.

Materyal ve Metod: İkinci basamak bir merkezde, 2019-2020 yılları arasında kontrollü ovaryan stimülasyon (KOS) sonrası ICSI tedavisi uygulanan IVF-embriyo transferi (ET) siklusu yapılan hastalar retrospektif olarak tarandı. Olguların hCG günü CBC parametrelerinden Hgb, HCT, Plt, WBC, P-LCR, PDW, RDW-CV, RDW-SD ve MPV değerlerindeki farklılıkların; OPU sonrası elde edilen toplam oosit (immatur (M1)+matür (M2)+ germinal vezikül (GV)) ve M2 oosit sayıları, IVF-ICSI sonrası fertilize oosit (iki pronükleus (2PN)) sayıları, implantasyon ve klinik gebelik oranlarına etkisi korelasyon analizleri ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma süresince 171 hasta değerlendirildi. Olguların Hgb, HCT, WBC, P-LCR, PDW ve MPV değerleri ile OPU sonrası aspire edilen follikül sayısı, toplam oosit ve M2 oosit sayısı arasında; IVF-ICSI sonrası elde edilen 2PN ve freeze embriyo sayısı, implantasyon ve klinik gebelik oranları arasında anlamlı korelasyonlar bulunamadı ($p>0.05$). Platelet sayısı ile OPU sonrası aspire edilen follikül sayısı arasında negatif yönde, düşük veya önemsiz derecede kuvvetli istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ($r=-0.160$ ve $p=0.037$) tespit edildi. Olguların RDW-CV değeri ile IVF-ICSI sonrası elde edilen 2PN ve freeze embriyo sayısı arasında negatif yönde, düşük veya önemsiz derecede kuvvetli istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu görüldü (sırasıyla $r=-0.164$, $p=0.032$ ve $r=-0.224$, $p=0.004$). Ayrıca, RDW-SD değeriyle OPU sonrası aspire edilen follikül sayısı, toplam oosit, M2 oosit sayısı; IVF-ICSI sonrası elde edilen 2PN ve freeze embriyo sayısı arasında negatif yönde, düşük veya önemsiz derecede kuvvetli istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı (sırasıyla $r=-0.247$ ve $p=0.001$; $r=-0.24$ ve $p=0.003$; $r=-0.220$ ve $p=0.004$; $r=-0.219$ ve $p=0.004$; $r=-0.229$ ve $p=0.003$).

Sonuç: Sonuç olarak, kadınların hCG günü Hgb, Hct, WBC, P-LCR, PDW ve MPV değerleri ile OPU sonuçları veya IVF-ICSI başarısı arasında anlamlı bir ilişki saptanamayıp, bu değerlerin tedavi sürecinde öngördürücü olmadığı görüldü. Hemogram parametrelerinden hiçbirinin tedavi sikluslarındaki implantasyon veya klinik gebelik oranlarını etkilemediği tespit edildi. Artan Plt veya RDW-SD değeriyle OPU sonuçlarının kötüleştiğini; artan RDW-SD ve RDW-CV değerleri ile fertilizasyon başarısının düştüğünü tespit etmek de bu korelasyonların gücü zayıftı.

Anahtar kelimeler: In-vitro fertilizasyon, Hemogram parametreleri, Intrasisitoplazmik sperm enjeksiyonu, gebelik sonuçları, Implantasyon

Corresponding Author/ Sorumlu Yazar

Dr. Nurullah PEKER

Department of Obstetrics and Gynecology, Dicle University, Faculty of Medicine, Diyarbakır, TÜRKİYE

R-mail: dr_nurullah_peker@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 15.06.2022

Accepted / Kabul tarihi: 26.07.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1123652

Introduction

It is estimated that 8-12% of couples worldwide are affected by infertility (1). In-vitro fertilization (IVF) is a type of assisted reproductive therapy (ART) and a complex procedure designed to combat the current issue of infertility and produce healthy live births. These extracorporeal fertilization of gametes procedures include conventional IVF and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) (2). In these procedures, controlled ovarian stimulation (COS) protocols help to (3) achieve adequate oocyte count and ideal endometrial maturation. After a successful oocyte pick-up (OPU) procedure, it is inevitable to get a higher chance of pregnancy thanks to the free of error ICSI procedure and quality embryo selection. OPU findings and IVF-ICSI success are affected (4, 5) by various factors such as the age and health of the couples, the woman's body mass index (BMI), hormonal values, egg quality, ovarian reserve, and the presence of endometrial structure in pregnancy-appropriate receptivity.

The diagnosis of a wide range of pathologies, including anemia, infectious diseases, bleeding disorders, and immunological and hematological issues, can be achieved (6) by evaluating the quantitative and structural changes in cells during a hemogram test (complete blood count (CBC). Iron deficiency in women results in low hemoglobin and hematocrit (HCT) values are associated with infertility, abortion, low birth weight and preterm birth. It has been discovered that anemic women with inadequate iron levels are more susceptible to ovulation issues (7).

White blood cell (WBC) count and mean platelet volume (MPV) are systemic indices of inflammation, and studies demonstrate that chronic inflammatory processes can have detrimental impacts on gonadal activities in both men and women (8-11). Mean platelet volume is also an indicator of platelet activation since platelet size and platelet activation has a linear relationship between them. Due to the fact that the platelet distribution width (PDW) depicts the heterogeneity of platelet function, the activation or malfunction of platelets, endothelial cells, and monocytes has been reported in infertile women (8, 12, 13).

Numerous research on the function of CBC parameters, which are inflammatory markers exist. However, in predicting IVF success, there is a need to investigate the association between other CBC parameters and IVF-ICSI treatment success. In addition to inflammatory CBC parameters such as the WBC and MPV values on the day of human chorionic gonadotropin (hCG) injection, in this study, in IVF-ICSI cycles with a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocol, we investigated how anemia or platelet functions affect the treatment process, implantation, and clinical pregnancy rates of the cases.

Materials and Methods

In the clinic of our Assisted Reproduction Treatment Center, 171 IVF-embryo transfer (ET) cycles that received ICSI treatment following COS were retrospectively reviewed between

2019 and 2020. In order to carry out the study, ethics committee approval was obtained from Private Memorial Şişli Hospital ethical committee for this study (Issue and Date: 003-09 May 2022) For all phenomena, the GnRH antagonist protocol was applied to achieve COS. The treatment has been initiated on the second or third day of the cycle. The subjects received a subcutaneous injection of 250 mcg of recombinant human chorionic gonadotropin (r-hCG) following the discovery of follicles measuring 17 mm or larger during follicular follow-up with transvaginal ultrasonography (TV-USG).

34-36 hours after recombinant human chorionic gonadotropin administration, oocyte retrieval (OPU) was performed under general anesthesia and TV-USG guidance. The oocyte-containing intrafollicular fluid was aspirated using an OPU needle (Cook 1735, 17 G) and transferred to 14 ml tubes (Falcon, BD France). Under a stereomicroscope (Nikon, Japan), oocytes from follicular fluid placed into a Petri dish (Corning 90 ml) were picked. The hyaluronidase enzyme was given to the selected oocytes, and the cumulus cells around the oocytes were separated with the aid of a 135-175 mm pipette. Oocytes isolated from cumulus cells were transferred to a specialized culture medium, housed in an incubator, and preserved until ICSI treatment. Germinal vesicle (GV), metaphase I (M1), metaphase II (M2), and pronucleus (PN) were defined as formations based on the maturation status of the oocytes collected during the oocyte collection process. The M2 oocytes were treated with intracytoplasmic sperm injection.

Following 3-5 days of sexual abstinence, a semen sample was sought from the male partner. Within 30 minutes of sampling, semen fluid was expected to become liquid. After examining the volume, viscosity, and pH of the semen, its morphology was assessed. Sperm count and its morphology were analyzed in accordance with World Health Organization (WHO) requirements by examining sperm under a 20X magnification light microscope (14). Then the sperm was made ready for the ICSI treatment.

Transfer of a fresh embryo was realized between days 3 and 6 following OPU. In addition to frozen transfer cycles following embryo cryopreservation, fresh transfer cycles and the number of transplanted embryos were also recorded. Blood levels of beta-hCG were used to determine the pregnancy status of the cases 12 days after the transfer. 7-10 days later, the endometrial cavity of women with a positive pregnancy test (beta-hCG > 30 IU/L) was evaluated by TV-USG to evaluate the gestational sac (GS). Seven weeks after ET, clinical pregnancies were confirmed by GS and fetal heartbeat on TV-USG or by identification of trophoblastic tissue in the abourtus material. After establishing a differential diagnosis for ectopic pregnancy, it was determined that biochemical pregnancy formed in cases in which no GS was visible on TV-USG. The implantation rate is defined as the ratio of the number of pregnancies with a formed gestational sac to the number of embryos transplanted. In the light of these definitions, the CBC parameters of Hgb, Hct, Plt (Platelet), WBC, P-LCR (Platelet large cell

ratio), PDW, RDW-CV (Red blood cell distribution width variation coefficient), RDW-SD (Red blood cell distribution width standard deviation) on the hCG cases and differences in MPV values; The effects on total oocytes (immature (M1) + mature (M2) + germinal vesicle (GV)) and M2 oocytes obtained after OPU, fertilized oocytes (two pronuclei (2PN)) numbers after IVF-ICSI, implantation and clinical pregnancy rates were investigated.

Age, duration and cause of infertility, history of assisted reproductive technology (ART) (unsuccessful intrauterine insemination (IUI) and IVF attempt), and demographic features of the couples; The female partner's BMI, gravity, total antral follicle (AF) count in both ovaries prior to treatment, follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) values on the third (D3) day of the cycle, and r-hCG levels were evaluated.

Statistical Analysis

Continuous variables were represented by mean \pm standard deviation, (minimum-maximum), while numbers and percentages represented categorical data. The Kolmogorov-Smirnov Goodness of Fit Test was used to analyze intergroup normality of continuous variables. As the data did not follow a normal distribution, the Kruskal Wallis Analysis (aPost hoc: Mann Whitney U Test with Bonferroni correction) was used to compare the three groups, while the Mann Whitney U Test was used to compare the two groups. Chi-Square Test and Fisher's Exact Test were used to compare categorical data. The IBM SPSS Package Program version 26.0 was used for the analyses

(IBM Corporation, Armonk, NY, USA). The statistical significance level was taken as $p < 0.05$. The significance level established by the Mann Whitney U test with Bonferroni correction was determined as $p < 0.0016$.

In correlation analysis, the correlation coefficient "r" was used to measure the correlation coefficient. This coefficient's value ranges from -1 to 1, and it was determined that the closer "r's" absolute value is to 1, the greater the association (linear relationship between the variables).

Results

While the median age of 171 women who underwent assisted reproductive technology was 31 (range: 21-47), the median age of their partners was 34 (range: 23-60), and the average length of marriage was 5.68 years. Patients had a median BMI of 24.8 (17.8-35.6) kg/m². While 25.1% of cases had a history of one failed IVF attempt, 15.9% had a history of two or more failed attempts. While 16.4% of the cases had a history of one failed IUI attempt, 18.1% of the cases had a history of two or more unsuccessful IUI attempts. Considering the causes of infertility requiring in-vitro fertilization, it was determined that female infertility (40.3%) was the most common cause cumulatively, while male infertility (other abnormal spermogram parameters other than azoospermia, varicocele, endocrine reasons, congenital problems, etc.) was the cause for which IVF-ICSI was planned most frequently when the reasons were evaluated alone (Table 1).

Table 1. Certain sociodemographic characteristic of the cases

	Med (min-max)
Age (year) ***	31 (21-47)
Age of the Partner (year)	34 (23-60)
Date of Marriage	5,68 (0,58-22)
Gravida	0 (0)a
BMI (kg/m ²)	24.8 (17.8-35.6)
Failed IVF attempt	
0	101 (59,1%)
1	43 (25,1%)
2	14 (8,2%)
≥ 3	13 (7,7%)
Failed IUI attempt	
0	107 (62,6%)
1	28 (16,4%)
2	26 (15,2%)
≥ 3	10 (5,9%)
Infertility etiology	
Unexplained infertility	21 (12,3%)
Male infertility	63 (36,9%)
• Azoospermia	9 (5,3%)
• Other causes	54 (31,6%)
Female infertility	69 (40,3%)
• Tubal causes	21 (12,3%)
• PCOS	18 (10,5%)
• POI	6 (3,5%)
• Endometriomas	4 (2,3%)
• Other causes	20 (11,3%)
Female and male infertility	15 (8,8%)
PGD	3 (1,8%)
Total	171 (100,0)

BMI: Body mass index, **IVF:** In-vitro Fertilisation, **IUI:** Intrauterine insemination, **PCOS:** Polycystic ovary syndrome, **POI:** Primary ovarian insufficiency, **PGD:**

Preimplantation genetic diagnosis.

Table 2 provides the median, lowest, and maximum values for the CBC parameters of the cases. No significant association was detected between the values of hemoglobin, Hct, WBC, P-LCR, PDW, and MPV and the number of follicles aspirated following OPU, the total number of oocytes, and M2 oocytes ($p>0.05$). In addition, there was no association between these CBC values and the number of 2PN and frozen embryos retrieved after IVF-ICSI, implantation, and clinical pregnancy rates ($p>0.05$) (Table 3).

A negative, low or insignificantly strong statistically significant correlation was detected between the platelet count and the number of follicles aspirated following OPU ($r=-0.160$ and $p=0.037$) (Table 3).

Statistically significant negative, weak or insignificantly strong associations between the RDW-CV values of the cases and the number of 2PN and frozen embryos acquired during IVF-ICSI ($r=-0.164$, $p=0.032$ and $r=-0.224$, $p=0.004$, respectively) were found. In addition, with RDW-SD value, number of follicles aspirated after OPU, total oocytes, and number of M2 oocytes; Negative, low, or insignificantly strong statis-

tically significant correlations were found between the number of 2PN and frozen embryos obtained after IVF-ICSI ($r=-0.247$ and $p=0.001$, respectively; $r=-0.24$ and $p=0.003$; $r=-0.220$ and $p=0.004$, $r=-0.219$ and $p=0.004$, $r=-0.229$ and $p=0.003$) (Table 3).

Table 2. Analysis of hemogram parameters of the cases

	Median value (min-max).
Hgb (g/dL)	13.0 (9.0-15.5)
Hct (%)	40.0 (31.0-94.0)
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	291.0 (160.0-531.0)
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	8.0 (4.0-16.0)
P-LCR (%)	24.0 (12.2-43.0)
PDW (fL)	12 (8.8-22.0)
RDW-CV (%)	13 (10.9-19.0)
RDW (fL)	40.7(34.4-55.0)
MPV (fL)	9.5 (6.0-14.0)

Hgb: Hemoglobin, **Hct:** Hematocrit, **Plt:** Platelet, **WBC:** Leukocytes, **P-LCR:** Platelet large cell ratio, **PDW:** Platelet Distribution Width, **RDW-CV:** Red blood cell distribution width variation coefficient, **RDW-SD:** Red blood cell distribution width standard deviation and **MPV:** Mean platelet volume.

Table 3. Correlation analysis of hemogram parameters of the cases and the results of OPU and IVF-ICSI treatment

			Hgb	Hct	Plt	WBC	P-LCR	PDW	RDW-CV	RDW-SD	MPV
OPU	Aspirated follicle	r	.006	.009	-.160	.031	-.037	-.125	-.132	-.247**	-.018
		p	.934	.907	.037	.691	.636	104	.085	.001	.816
		N	171	171	171	171	169	171	171	171	171
	Total oocyte	r	-.016	-.019	-.120	.039	-.058	-.171*	-.113	-.224**	-.073
		p	.835	.803	118	.608	.451	.025	140	.003	.343
		N	171	171	171	171	169	171	171	171	171
	M2 oocyte	r	.054	.033	-.118	.017	-.036	-.111	-.149	-.220**	-.033
		p	.480	.667	.123	.828	.639	147	.052	.004	.671
		N	171	171	171	171	169	171	171	171	171
IVF-ICSI	2 PN	r	.022	.040	-.149	.014	-.106	-.138	-.164*	-.219**	-.115
		p	.778	.606	.052	.858	169	.072	.032	.004	134
		N	171	171	171	171	169	171	171	171	171
	Obtained frozen embryos	r	-.010	.027	-.055	-.088	-.018	-.105	-.224**	-.229**	-.048
		p	.902	.729	.487	.263	.819	.184	.004	.003	.544
		N	163	163	163	163	161	163	163	163	163
Implantation rate	r	-.092	-.193	-.079	.094	.022	-.131	-.090	-.044	-.067	
	p	.457	115	.524	.446	.858	.285	.468	.720	.589	
	N	68	68	68	68	68	68	68	68	68	
Clinical pregnancy rate	r	-.030	-.109	.022	.076	-.067	-.205	.017	-.013	-.041	
	p	.809	.375	856	539	.585	.093	.891	.913	.738	
	N	68	68	68	68	68	68	68	68	68	

*Spearman's rank correlation coefficient

OPU: Oocyte retrieval procedure, **IVF-ICSI:** In-vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection, **M2 oocyte:** Mature oocyte, **2PN:** Two pronuclei (fertilized oocyte), **Hgb:** Hemoglobin, **Hct:** Hematocrit, **Plt:** Platelet, **WBC:** Leukocytes, **P-LCR:** Platelet large cell ratio, **PDW:** Platelet Distribution Width, **RDW-CV:** Red blood cell distribution width variation coefficient, **RDW-SD:** Red blood cell distribution width standard deviation and **MPV:** Mean platelet volume.

Discussion

In this study, no significant association was found between the HCG day CBC parameters of women, Hgb, Hct, WBC, P-LCR, PDW, and MPV values, and OPU results or IVF-ICSI success; therefore, these values were not predictor for treatment outcomes. It was determined that none of the hemogram parameters impacted implantation or clinical pregnancy rates during the treatment cycles.

It was determined that the higher the Plt value on the hCG day of the cases, the fewer the number of aspirated follicles during OPU. Red cell distribution width standard deviation was found to be inversely proportional to the number of follicles aspirated and collected oocytes following OPU, or the success of fertilization following IVF-ICSI. Similarly, it was found that as RDW-CV value increased, fertilization success

in cycles reduced. Within this context, the weakness of the intensity of negative correlations in all analyses should not be neglected.

Tola (8), demonstrated that increasing the Plt value in cases of unexplained infertility boosted the number of embryos retrieved following IVF treatment and the fertilization rate. Furthermore, Tola discovered that the MPV value and the number of embryos created were inversely proportional in her study. One possible explanation for the discrepancy in our study's result is that the researcher only collected data on women who were not obese and had unexplained infertility. However, as evidenced by our findings, it was concluded that none of the inflammatory marker CBC values were indicative of clinical pregnancy rates.

Red cell distribution width (RDW), is a measure of the variability of red blood cell volume that is used as part of the standard CBC (15). RDW typically increases when iron deficiency anemia, folate deficiency anemia, and vitamin B12 deficiency anemia occur (16). The iron level is vital in supporting ovarian functions (7), while the folate level is important in embryo development (17). Indeed, the increase in RDW-SD value and decrease in the number of follicles aspirated and collected oocytes following OPU, as well as the decrease in fertilization success with increasing RDW-SD and RDW-CV values, can be explained in light of this piece of information.

An et al., (9) discovered that the PDW value had a negative impact on embryo quality in IVF-ICSI cycles. Although a linear relationship between the rate of quality embryos and the rate of pregnancy was expected, they were unable to establish any statistically significant relationship between PDW value and clinical pregnancy rates. Similarly, we concluded that the cases' PDW value had no effect on the implantation or clinical pregnancy rates in the cycles.

The current study's main limitations can be listed as; it was designed retrospectively, had a small population of infertile women, and used patient data from a single ART center. Nonetheless, the findings merit consideration, and it is believed that prospective studies with a larger number of cases, as well as sub-parameters such as the quality of the embryo acquired after ICSI on the third and fifth days, are required to obtain much more significant results from the studies.

Conclusion

In conclusion, we found that in IVF-ICSI cycles, none of the CBC values influenced implantation or clinical pregnancy rates. Another result suggests that the hemogram parameters Hgb, Hct, WBC, P-LCR, PDW, and MPV had no effect on OPU or IVF-ICSI success. We detected that the OPU outcomes deteriorated as Plt, or RDW-SD values increased; and that fertilization success decreased as RDW-SD and RDW-CV values increased. Even though the correlation impact remains weak, we believe that these results contribute to the literature.

Ethical Approval: Ethical approval was obtained from Private Memorial Şişli Hospital for this study (Date: 09.05.2022, No:003)

Author Contributions:

Concept: U.D., N.P., G.O., Y.Ç.

Literature Review: U.D., N.P., G.O., Y.Ç.

Design : U.D., N.P., G.O., Y.Ç.

Data acquisition: U.D., N.P., G.O., Y.Ç.

Analysis and interpretation: U.D., N.P., G.O., Y.Ç.

Writing manuscript: U.D., N.P., G.O., Y.Ç.

Critical revision of manuscript: . U.D., N.P., G.O., Y.Ç.

Conflict of Interest: None

Financial Disclosure: None

References

1. Kumar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *Journal of human reproductive sciences*. 2015;8(4):191-6.
2. Paulson R, Ho J. In vitro fertilization: Overview of clinical issues and questions, topic last updated: Dec 14, 2021. UpToDate Retrieved February 03, 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/in-vitro-fertilization-overview-of-clinical-issues-and-questions>.
3. Budak Ö, Bostancı MS, Doğanay S, Akdemir N, Cevrioğlu S. Kontrollü Overyan Stimülasyon Protokollerinde rLH Tedaviye Eklenmeli mi? *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2021;18(2):199-203.
4. Simon A, Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2012;29(11):1227-39.
5. Baker VL, Luke B, Brown MB, Alvero R, Frattarelli JL, Usadi R, et al. Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1410-6.
6. Kandola A. What is a complete blood count? December 21, 2020 [Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/complete-blood-count>].
7. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Iron intake and risk of ovulatory infertility. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1145-52.
8. Tola EN. The association between in vitro fertilization outcome and the inflammatory markers of complete blood count among nonobese unexplained infertile couples. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;57(2):289-94.
9. Yıldırım AN, Keleş ON. Association between some hematological parameters and in vitro fertilization outcomes. *Medicine Science*. 2020;9(3):619-24.
10. Ashoush SA. Hematological inflammatory biomarkers affecting the success rate of in vitro fertilization among cases of unexplained infertility Short running title: Hematological biomarkers and IVF outcome. *The Egyptian Journal of Fertility of Sterility*. 2019;23(1):44-52.
11. Turan G, Çetin BA, Demirezen G, Peker N. Tubal Ektopik Gebelik Tanısında Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2020;17(1):65-9.
12. Ozgu-Erdinc AS, Coskun B, Yorganci A, Hancerliogullari N, Yil-

- maz N, Engin-Ustun Y. The Role of Inflammatory Hematological Markers in Predicting IVF Success. *JBRA Assist Reprod.* 2021;25(1):71-5.
13. Gerotziafas GT, Van Dreden P, Mathieu d'Argent E, Lefkou E, Grusse M, Comtet M, et al. Impact of blood hypercoagulability on in vitro fertilization outcomes: a prospective longitudinal observational study. *Thromb J.* 2017;15:9.
 14. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics*†. *Human Reproduction Update.* 2009;16(3):231-45.
 15. Peker N, Ege S, Bademkiran M, Aydin E, Karacor T, Obut M, et al. Can clomiphene citrate resistance be predicted by RDW-CV levels in infertile women with PCOS? *Nigerian Journal of Clinical Practice.* 2019;22(11):1463-6.
 16. MedlinePlus [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [updated 2020 Jun 24]. RDW (Red Cell Distribution Width) [Available from: <https://medlineplus.gov/lab-tests/rdw-red-cell-distribution-width/>].
 17. Strandgaard T, Foder S, Heuck A, Ernst E, Nielsen MS, Lykke-Hartmann K. Maternally Contributed Folate Receptor 1 Is Expressed in Ovarian Follicles and Contributes to Preimplantation Development. *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* 2017;5.

Yoğun Bakımda Yatan Hastalarda Böbrek Taşı İnsidansı

Incidence of Kidney Stones in Inpatients in Intensive Care

Halil Ferat ÖNCEL¹ , Firdevs Tuğba BOZKURT² 

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı; yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların cinsiyetine ve yaşına göre böbrek taşı insidansı, mortalite durumları, yoğun bakım yatış süreleri ve hastane yatış sürelerini incelemektir.

Materyal ve metod: Bu çalışma retrospektif kesitsel bir çalışma tasarımı olarak yapılmıştır. 2020-2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa Mehmet Akif İnan SUAM Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi ve Üroloji Kliniği tarafından 10-94 yaş arası yoğun bakım ünitesine yatan 376 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamına hastaların cinsiyet, yaş, görüntüleme sonucunda böbrek taşı veya kist durumu, mortalite durumu, yoğun bakım yatış süresi, hastane yatış süresi kayıt edilmiştir. Veriler Ki-kare, ANOVA ve bağımsız t-test kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Elde edilen bulgulara göre bu çalışmaya katılan hastaların böbrek taşı genel insidansı %7 olarak bulunmuştur. Bu çalışma kapsamında kadın hastaların ve erkek hastaların böbrek taşı insidansı incelendiğinde kadın hastalarda %6 olarak bulunurken erkek hastalarda %8 olarak bulunmuştur. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca yaş ile birlikte böbrek taşı insidansının yükseldiği anlaşılmıştır. Böbrek taşı olanların ölüm oranı %2 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışma sonunda elde edilen bulgular literatür ile paralellikler göstermektedir. Çalışmanın uygulandığı coğrafyanın ve hasta profilinin farklı olmasından dolayı mevcut verilerin farklı demografik yapı verileri ile desteklenmesi sağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek taşı, Yoğun bakım, Cinsiyet, Yaş

Abstract

Background: The aim of this study is to examine the incidence of kidney stones, mortality status, length of stay in the intensive care unit and length of hospitalization according to the gender and age of the patients hospitalized in the intensive care unit.

Materials and Methods: This study was designed as a retrospective cross-sectional study. Between 2020-2021, Health Sciences University Sanliurfa Mehmet Akif İnan Education Research Hospital was carried out with 376 patients between the ages of 10-94 who applied to the hospital. In the scope of the study, gender, age, renal stone or cyst status as a result of imaging, mortality status, duration of intensive care hospitalization, and hospitalization period of the patients were recorded. Data were analyzed using Chi-square, ANOVA and independent t-test.

Results: According to the findings, the overall incidence of kidney stones in the patients participating in this study was found to be 7%. In this study, when the incidence of kidney stones in female and male patients was examined, it was found as 6% in female patients and 8% in male patients. However, this difference was not statistically significant. It has also been understood that the incidence of kidney stones increases with age. The mortality rate of those with kidney stones was found to be 2%.

Conclusions: The findings obtained at the end of this study show parallels with the literature. Due to the different geography and patient profile of the study, the existing data were supported by different demographic data.

Keywords: Kidney stones, Intensive care, Gender, Age

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Halil Ferat ÖNCEL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı,
Esentepe Mah. Ertuğrul Cad.
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: halilferat.oncel@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 26.05.2022

Kabul tarihi / Accepted: 13.06.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1121971

Giriş

Böbrek taşları, tekrarlayan aralıklı ağrı atakları, cerrahi müdahaleler, ilaç tüketimi ile kendini gösteren ve hastaların yaşam kalitesini etkileyen dünya çapında yaygın bir sorundur. Taş oluşumu kristalizasyonla başlayıp, büyüyen kristallerin birbirine yapışması ile bu süreçte maruz kalınan uyarıcı, baskılayıcı kimyasal, çevresel faktörler ve diyetin etkisiyle meydana gelen bir süreçtir (1-3). Son kanıtlar, böbrek taşlarının oluşumunun, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve peptik ülser hastalığına benzer bir nanobakteriyel hastalığın sonucu olduğunu göstermektedir (4). Nanobakteriler, bir kalsiyum fosfat kabuğu (apatit çekirdeği) oluşturan küçük hücre içi bakterilerdir ve böbrek taşının merkezi nidusunda (%97) ve renal papilladaki mineral plaklarının (Randall plakları) üzerinde bulunurlar(2-5).

Yaş, cinsiyet, ırk, ilaçlar, genetik, diyet ve çevresel faktörlerin yanı sıra at nalı böbrek, üreteropelvik bileşke darlıkları, böbrek ektopisi gibi anatomik etkenlerin de böbrek taş oluşumunda risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir (6). Böbrek taşı hastalığı tekrarlama eğilimindedir ve nüks oranı 5 yıl içerisinde yaklaşık % 50'dir (7). Üriner sistem taş hastalığı, günlük hayatı oldukça etkileyen, yüksek tedavi maliyetleri, akut ve kronik böbrek hastalığı potansiyeli olan bir sağlık sorunu olup üriner sistemi etkileyen üriner enfeksiyonlar ve prostat hastalıklarından sonra üçüncü en sık hastalıktır (8). Taş oluşumuna ilişkin iki esas epidemiyolojik faktör bulunmaktadır. Birisi; ekstrensek faktörler (iklim, yaşama ve çalışma ortamı, içme suyu ve diyet özellikleri), diğeri ise intrinsek faktörlerdir (kalıtsal geçen fizyolojik, anatomik ve irksal özellikler) (9). Kalıtımın taş oluşumunda % 5 oranında katkısı olduğu düşünülmektedir. Bazı ailelerde, diğerlerine oranla daha fazla üriner sistem taşma rastlanılmaktadır. Böbrek taşı hastalarının yaklaşık % 25'i aile anemnezi vermektedir (10). Bu hastalığın insidansı tahmini olarak % 2 ile % 3 arasında değişmektedir (11). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) nüfusunun %9'undan fazlasının bu hastalıktan etkileceği bildirilmiştir ve bu ülkede doğrudan ve dolaylı tedavi maliyetlerinin yılda birkaç milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (12). Üriner sistem taş hastalığının prevalansı günümüzde artmakta olup, taş hastalığı riskinin yaşam boyu yaklaşık %10-15 olduğu düşünülmektedir (5). Bu rahatsızlığın sıklığının son 30 yılda dramatik şekilde artış gösterdiği epidemiyolojik çalışmalarda tespit edilmiştir. Özellikle Avrupa genelinde bu artışın 2 kat civarında olduğu görülmüştür. Bu artıştan ise büyük oranda sedanter yaşam tarzı ve değişen beslenme alışkanlıklarının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu artıştan ise büyük oranda sedanter yaşam tarzı ve değişen beslenme alışkanlıklarının sorumlu olduğu düşünülmektedir (13). Türkiye Balkanlardan başlayıp Kuzey Hindistan'a uzanan taş kuşağı üzerinde yer almaktadır. Türkiye'de yeterli epidemiyolojik çalışma olmamakla beraber, 1991 yılında yapılan bir çalışmada ülkemizde üriner sistem taş hastalığı prevalansının % 15 olduğunu bildirilmiştir (14). Türkiye'de 2010 yılında yapılan bir çalışmada üriner sistem taş prevalansı %10 olarak tespit edilmiştir (15). Taş cinsine

göre yapılan değerlendirmede ise endüstriyel toplumlarda en sık görülen taş komponenti %70-80 oranında kalsiyum oksalat ve bunun hidroksiapatit kombinasyonları olup %10-15 oranında enfeksiyon taşları görülmektedir. Ürik asit ve sistin taşı oranları ise sırasıyla %10 ve %1'dir (16). Bölgeler arası iklim şartları, sıvı alımı, beslenme alışkanlıkları görülme sıklığını değiştirmektedir. Yüksek hava sıcaklığı, sıvı alımının yetersiz olması, hayvansal beslenme, tuzlu yiyecekler nedeniyle Güneydoğu Anadolu bölgesinde böbrek taşı ile daha çok karşılaşmaktadır (17). Bu çalışmada bölgemizde de önemli bir sağlık problemi olan böbrek taşı için herhangi bir semptomu ve şikayeti olmayanlarda taş sıklığını ortaya çıkarmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa Mehmet Akif İnan SUAM Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi ve Üroloji Kliniği tarafından yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (tarih: 09/05/2022; karar no:HRU/22/09/23). Bu çalışma retrospektif kesitsel bir çalışma tasarımı olarak yapılmıştır. 2020-2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi cerrahi yoğun bakım ünitesine yatırılan ve daha önce herhangi bir üriner sistem hastalığı olmayan 376 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamına hastaların cinsiyet, yaş, görüntüleme sonucunda böbrek taş veya kist durumu, mortalite durumu, yoğun bakım yatış süresi, hastane yatış süresi kayıt altına alınmıştır. Hastalara ait radyolojik görüntüler iki farklı doktor tarafından farklı zamanlarda incelenerek raporlandırılmıştır. Hastalara ait demografik bilgiler hastane kayıt sisteminden elde edilmiştir. Bu çalışma kapsamında toplanan verilerin analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Version 21,0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA,) programı kullanıldı. Elde edilen veriler başta betimsel analizler olmak üzere ki-kare testi ve ANOVA istatistiksel testleri uygulanarak verilerin istatistiksel analizi incelendi. Elde edilen istatistiksel çıktılar %95 güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Bu çalışma kapsamında hastalarda böbrek taşı insidansının tespiti amaçlanmıştır. Bunun yanında hastaların cinsiyet, yaş, mortalite durumları, yoğun bakım yatış süreleri ve hastane yatış süreleri karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Elde edilen istatistiksel bulgular aşağıda listelenmiştir. Çalışma kapsamında hastalardaki böbrek taşı insidansının cinsiyete göre değişkenlik gösterilip gösterilmediği araştırılmıştır. Bunun için ki-kare testi uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 1).

Yapılan analizlere göre çalışmaya 72 kadın ve 304 erkek olmak üzere toplam 376 hasta katılmıştır. Bu hastaların 24'ünde (4 kadın, 20 erkek) böbrek taşı ve 27'sinde (6 kadın, 21 erkek) basit böbrek kisti tespit edilmiştir. Elde edilen ki-kare analizine göre çalışmaya katılan hastaların cinsiyetine

göre böbrek taşı görülmesi arasında bir ilişki yoktur ($p=0,878>0,05$). Çalışma sonucunda kadın hastaların böbrek taşı insidansı %6 olarak bulunurken erkek hastaların insidansı %8 olarak bulunmuştur. Bu katılımcıların böbrek taşı genel insidansı %7 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşlarına bağlı böbrek taşı insidansının değişip değişmediği incelenmiştir. Bunun için

Tablo 1.Böbrek taşının varlığının cinsiyete göre dağılımı

		Görüntüleme			Toplam	Pearson Chi-Square	p
		Yok	Taş	Kist			
Cinsiyet	Kadın	62	4	6	72	,261	,878
	Erkek	263	20	21	304		
	Toplam	325	24	27	376		

görüntüleme sonucunu değişken olarak alınıp yaşa değişkeninin değişimi incelenmiştir. Bunun için ANOVA testi uygulanmış ve sonuçlar özetlenmiştir (Tablo 2). Aynı şekilde bu görüntüleme sonucun bağlı olarak kişilerin yoğun bakımda kalma süreleri ve hastanede toplam kalım süreleri arasındaki ilişki de incelenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2.Yaş, yoğun bakım yatış süresi ve hastane yatış süresi değişkenleri için görüntüleme sonuçları grupları arasındaki fark

		n	Ort	Std. Sa.	Std. Hata	F	p
Yaş	Yok	325	50,94	21,413	1,188	9,316	,000
	Taş	24	52,58	22,807	4,655		
	Kist	27	69,37	18,704	3,600		
	Toplam	376	52,36	21,793	1,124		
Yoğun Bakım Yatış Süresi	Yok	316	5,61	5,236	,295	1,349	,261
	Taş	23	3,87	2,546	,531		
	Kist	27	5,15	3,949	,760		
	Toplam	366	5,47	5,034	,263		
Hastane Yatış Süresi	Yok	316	10,24	8,990	,506	1,568	,210
	Taş	23	7,65	5,944	1,239		
	Kist	27	12,22	12,201	2,348		
	Toplam	366	10,23	9,121	,477		

Yapılan ANOVA istatistiksel analizine göre elde edilen bulgulara göre görüntüleme sonucunda hastalarda böbrek taşı olmamasının, kist bulunmasının veya taş bulunması incelendiğinde gruplar arasında yaş değişkeni anlamlı bir farklılık göstermektedir ($F=9,316, p<0,05$). Gruplar arasında oluşan bu farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı Tukey post-hoc testleri sonucunda ortaya çıkmıştır. Buna göre gruplar arasındaki farkın kistlerden kaynaklandığı anlaşılmıştır. Yaş değişkeni incelendiğinde böbrek taşı rahatsızlığı olmayanların yaş ortalaması 51 iken böbrek taşı rahatsızlığı olanların yaş ortalaması 53 ve böbrek kisti olanların yaş ortalaması 69 olarak tespit edilmiştir.

Ancak, hastaların yoğun bakım yatış süresinin hastaların böbrek görüntüleme sonucunda herhangi bir problem olmaması, kist olması veya taş olmasının bir fark oluşturmadığı anlaşılmıştır ($p>0,05$). Aynı şekilde hastaların hastane

yatış süreleri için de bu gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyete göre yaş, yoğun bakım yatış süreleri, ve hastane yatış süreleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığı yapılan bağımsız t-testi ile incelenmiştir. Elde edilen bulgular aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 3).

Yapılan analize göre yaş değişkeni için kadın ve erkek hastaların ortalamaları arasında fark bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t_{364}=3,576, p<0,05$). Kadın hastaların yaş ortalamaları ile erkek hastaların yaş ortalamaları arasındaki fark 9,289 olarak bulunmuştur. Ancak, aynı gruplar için yoğun bakım yatış süreleri ($p=0,386$) ile hastane yatış süreleri ($p=0,587$) kadın ve erkekler için istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir.

Tablo 3. Yaş, yoğun bakım yatış süresi ve hastane yatış süresi değişkenleri için erkek ve kadın grupları arasındaki fark

	Cinsiyet	N	Ort	Std. Sa	OrtFark	t	df	p
Yaş	Kız	72	59,88	19,265	9,289	3,576	364	,016
	Erkek	304	50,59	22,006				
YoğunBakımYatışSüresi	Kız	70	5,00	4,872	-,581	-,868	364	,386
	Erkek	296	5,58	5,074				
HastaneYatışSüresi	Kız	70	9,71	8,618	-,634	-,545	364	,587
	Erkek	296	10,35	9,246				

Çalışmaya katılan hastaların mortalite durumları kayıt edilmiştir. Bu hastaların mortalite durumları ile böbrek taşı insidansı arasında bir ilişki bulunup bulunmadığı incelenmiştir. Bu analizi gerçekleştirmek için ki-kare istatistiksel analizi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 4).

Elde edilen bulgulara göre hastaların mortalite durumları ile hastaların böbreklerinde görüntülenen bulgular ile arasında bulunan ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır

($p=0,396$). Hastalardan taburcu olanların insidansı %80 ve ex olanların sayısı %20 olarak bulunmuştur. Ayrıca böbrek taşı teşhisi konulup taburcu olanların oranı %5 iken ex olanların oranı ise %2 olarak bulunmuştur.

Aynı şekilde mortalite durumlarının cinsiyet ile bir ilişki oluşturup oluşturmadığı incelenmiştir (Tablo 4).

Yapılan Ki-kare analizinde mortalite durumunun erkek veya kadın grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,416$).

Tablo 4. Mortalite ile görüntüleme sonuçları arasındaki ilişki

		Görüntüleme			Toplam	Pearson Chi-Square	P
		Yok	Taş	Kist			
Mortalite	Taburcu	254	17	24	295	1,854 ^a	,396
	Ex	62	6	3	71		
Toplam		316	23	27	366		

Tablo 5. Mortalite ile cinsiyet arasındaki ilişki

		Cinsiyet		Toplam	Pearson Chi-Square	p
		Kız	Erkek			
Mortalite	Taburcu	54	241	295	,662	,416
	Ex	16	55	71		
Toplam		70	296	366		

Tartışma

Bu çalışma yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların cinsiyete ve yaşına göre böbrek taşı insidansı, mortalite durumları, yoğun bakım yatış süreleri ve hastane yatış süreleri incelenmiştir. Çalışmanın bu kısmında araştırmada elde edilen bulguların mevcut literatür ile karşılaştırılması yansıtacaktır.

Çalışmaya katılan hastaların böbrek taşı genel insidansı %7 olarak bulunmuştur. Elde edilen bulgular mevcut literatür ile karşılaştırıldığında bu bulgular Uribari ve arkadaşları tarafından bulunan % 2 ile % 3 değerinden yüksek ancak Asimos tarafından ABD’de ve Goddard ve arkadaşları tarafından Yeni Zelanda’da elde edilen %8 değerinden düşük bulunmuştur (11,12,18). Elde edilen bulgular Asya kıtasında bulunan %1-5 değerlerinden yüksek ancak Avrupa’daki %5-9 değerleri civarında bulunduğu ortaya çıkmıştır (19-23). Afrika’da yapılan araştırmalara göre elde edilen %0,5 değeri ve Malezya’da bulunan %2 değerleri bu çalışmada edilen insidans yüzdesinden daha düşük olduğu anlaşılmıştır (3,12). Ülkemizde yapılan çalışmalarda

elde edilen böbrek taşı insidansı % 15’dir ve bizim çalışmamıza kıyaslan bu çalışmada elde edilen değerler daha düşük çıkmıştır (7,14). Muslumanoglu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada elde edilen %10 oranı ile karşılaştırıldığında bu çalışmada elde edilen oranlar da düşük çıkmıştır (15). Çalışmalarda ortaya çıkan farklılıkların sebebi hastaların genel profili olabileceği gibi bölgesel farklılıkların bir sonucu da olabilir.

Bu çalışma kapsamında kadın hastaların ve erkek hastaların böbrek taşı insidansı incelendiğinde kadın hastalarda %6 olarak bulunurken erkek hastalarda %7 olarak bulunmuştur. Scales tarafından yapılan çalışmada taş oluşma ihtimali

erkek kadın oranı 2 olarak tespit edilmişken bu oran gittikçe azalmakta olup 1997 yılında 1,7; 2002 yılında 1,3 kate gerilemiştir (10). Bu değerler mevcut çalışma ile karşılaştırıldığında yakın değerler olduğu anlaşılmaktadır. Oransal olarak farklı olmakla beraber böbrek taşında erkek hastaların yüzdesi kadın hastalardan yüksek çıkmıştır. Benzer sonuçlar farklı yüzdelerle başka çalışmalarda da ortaya çıkmıştır (23). Duyğun tarafından yapılan çalışmada kadınların %8’inde ve erkeklerin %12’sinde böbrek taşı tespit edilmiştir (15). Bu bulgular mevcut bulgulara kıyaslan benzer sonuçlar taşımaktadır. Aynı şekilde Afrika ülkelerinde ve Kore’de erkek hasta yüzdesi daha yüksek oranla kadın hasta yüzdesinden fazla çıkmıştır (12,24). Ancak yapılan ki-kare testinde böbrek taşı insidansının erkek ve kadın grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği anlaşılmıştır. Aktaş tarafından 2015-2019 tarihleri arasında İstanbul’da gerçekleştirilen bir çalışmada kadın ve erkeklerin böbrek taşı hastası olmaları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (15). Bu çalışmada da erkek hastaların yüzdesi fazla olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç mevcut literatür ile paralellik göstermektedir.

Bu alanda yapılan çalışmalarda yaş değişkeninin böbrek taşı insidansı için önemli bir faktör olduğu dile getirilmektedir. Bu mevcut çalışmada da böbrek taşı rahatsızlığı olmayanların yaş ortalaması 51 iken böbrek taşı rahatsızlığı olanların yaş ortalaması 53 olarak tespit edilmiştir. Bu durum yaşa bağlı bir değişim ortaya çıkarmaktadır. Bu bulgu literatürde belirtilen 30 ila 60 yaş aralığı ile uyumluluk göstermektedir (12,23). Ancak bir başka çalışmada belirtilen <50 yaşındaki kişilerde ≥ 50 yaşındakilere göre daha fazla olduğu kriterinden

farklı çıkmaktadır(25). Almanya'da 1979 ve 2001 yıllarında yapılan araştırmalarda yaş arttıkça yaygınlığın arttığını göstermektedir ve bu mevcut çalışmanın bulguları ile uyumludur (24). Ülkemizde yapılan çalışmalar benzer sonuçları göstermektedir. Şahin tarafından yapılan çalışmada taşın görülme sıklığının 50-59 yaş grubunda olduğu saptanmış ve bu bulgu bu çalışmada ortaya çıkan bulgular ile çok benzerlik göstermektedir (25). Aynı şekilde ülkemizde yapılan birçok çalışmada da yaş ile birlikte böbrek taşı insidansının arttığı anlaşılmaktadır ve bu bulgular çalışmamız ile teyit edilmiştir (5,15). Ancak yapılan istatistiksel analizde böbrek taşının görülmesinin yaş ile değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgu mevcut literatür ile paralellik göstermektedir (26). Ayrıca ülkemizde de 2015-2019 tarihleri arasında gerçekleştirilen bir çalışmada yaş grupları arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır (15).

Hastalardan taburcu olanların insidansı %80 ve ex olanların sayısı %20 olarak bulunmuştur. Ayrıca böbrek taşı teşhisi konulanlardan taburcu olanların %5 ancak ex olanlar ise %2 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular literatür ile karşılaştırıldığında yakın sonuçlar göstermektedir. Robert ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ölüm oranı %0,5 olarak tespit edilmiştir. Araştırmacılara göre erken tedavi gören hastalarda bu %0,1 olarak tespit edilmiştir (27). Bu bulgu böbrek taşı tanısında yapılacak olan erken müdahalenin ülkemizde de ölüm oranlarını düşürüceğini işaret etmektedir. Bu araştırmanın amacı, yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların cinsiyete ve yaşına göre böbrek taşı insidansı, mortalite durumları, yoğun bakım yatış süreleri ve hastane yatış sürelerinin incelenmesidir. Bu amaç doğrultusunda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri gerçekleştirilip sonuçlar literatür ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır. Çalışma bulguların önleyici sağlık tedbirleri için yol gösterici olması beklenmektedir. Bu araştırmanın gerçekleştirilmesi için ideal araştırma yöntem ve gereçleri kullanılmıştır. Ancak her araştırmada olduğu gibi bu araştırmada bazı sınırlıklar kaçınılmaz olmuştur. Çalışmamız böbrek taşı olan kişilerin sağlık hizmetlerine başvuruları ile tespit edilmiş olması ile sınırlıdır. Ayrıca taburcu olan hastaların daha sonraki tedavi aşamaları ve durumları ulaşılamadığından çalışmaya dahil edilmemiştir.

Sonuç olarak üriner sistem şikayeti olmasa bile hastalar değerlendirilirken üriner sistem ihmal edilmemelidir. Hatta yatış verilen bu hastalarda üriner sistem patolojisinin erken teşhis edilmesi hem hasta hayatını hemde sağlık sistem maliyetleri üzerine olumlu etkileri olduğu kanaatindeyiz.

Etik onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onam alındı (Tarih 09/05/2022 karar no:HRU/22/09/23).

Yazar Katkıları:

Konsept: H.F.Ö., F.T.B.

Literatür Tarama: H.F.Ö., F.T.B.

Tasarım: H.F.Ö., F.T.B.

Veri toplama: H.F.Ö., F.T.B.

Analiz ve yorum: H.F.Ö., F.T.B.

Makale yazımı: H.F.Ö., F.T.B.

Eleştirel incelenmesi: H.F.Ö., F.T.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Narter F, Sarica K. Üriner Sistem Taş Hastalığının Biyomoleküler Mekanizması. Endouroloji Bülteni, 2013;6:135-142.
2. Parmar MS. Kidneystones BMJ, 2004; 328 :1420 doi:10.1136/bmj.328.7453.1420.
3. NouriAI, HassaliMA. Assessment of kidney stone disease prevalence in a teaching hospital African Journal of Urology, 2018; 24(3);180-185.
4. Sohga A, Bigoniya P. A Review on Epidemiology and Etiology of Renal Stone. Am J DrugDiscov Dev. 2017 Mar 15;7(2):54-62.
5. Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Parks JH, Bledsoe SB, Shao Y, et al. Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. J Clin Invest. 2003 Mar 1;111(5):607-16.
6. Ötüntemur A, Beşiroğlu H, Dursun M, Şahin S, Köklü İ, Erkoç M, Danış E, Bozkurt M, Özbek E. Açık Böbrek Cerrahisi Geçiren Hastalarda Perkütan Nefrolitotominin Güvenilirliği ve Etkinliği Okmeydanı Tıp Dergisi. 2013;29(3): 122-26.
7. Joel M H Teichman Clinical practice. Acute renal colic from ureteral calculus N Engl J Med. 2004 Feb 12;350(7):684-93. doi: 10.1056/NEJMcp030813
8. Adayener C, Akyol İ, Şen B, Ateş B, Baykal K, İşeri C. The evaluation of biochemical risk factors for recurrent urinary stone disease. Turkish Journal of Urology, 2007. 33:205-212.
9. Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Stampfer MJ: Family history and risk of kidney Stones. J Am SocNephrol 1997;8,1568-1573.
10. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. EurUrol 2012; 62: 160.
11. Uribari J, Oh MS, Carroll HJ: The first kidney Stone. Ann Intern Med 1989;111:1006- 1009.
12. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Reviews in Urology Disease State Review. RevUrol 2010;12(2):86-96.
13. Türk, C., Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. Europeanurology, 2016. 69(3): 475-482.
14. Akinci M, Esen T, Tellaloglu S. Urinary stone disease in Turkey: an update depidemiological study. EurUrol, 1991; 20(3): 200-3.
15. Muslumanoglu AY, Binbay M, Yuruk E, Akman T, Tepeler A, Esen T, et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: Changing characteristics of urolithiasis. Urological research, 2011;39(4):309-14.
16. Leusmann DB, Michels M. Has there been a change in stone composition during the past 20 years. In Book of Proceedings 9th International Symposium on Urolithiasis 2000:362-65.
17. Önen A. Çocuklarda üriner sistem taş hastalığı. Çocuk Cerrahisi Dergisi 2013;27(1):8-32.
18. Goddard J, Turner AN. Kidney and urinary tract diseases. In: Walker, B.R., Colledge, N.R., Ralston, S.H., Penman, I. (eds.). Davidson's principles and practice of medicine (22nd ed.) (pp 461-524). Edinburgh: Churchill Livingstone, 2014: 461-524.
19. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world.

- World J Urol. 2017;35(9):1301–20.
20. Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ, McClellan W, Austin H. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. *KidneyInt.* 1994;46:893–899.
 21. Sánchez-Martín FM, MillánRodríguez F, Esquena Fernández S, Segarra Tomás J, Rousaud Barón F, Martínez-Rodríguez R et al. Incidence and prevalence of published studies about urolithiasis in Spain: a review *ActasUrolEsp.* 2007;31:511–520.
 22. Scott R, Freeland R, Mowat W, Gardiner M, Hawthorne V, Marshall RM et al. The prevalence of calcified upper urinarytract stone disease in a random population-Cumbernauld Health Survey. *Br J Urol.* 1977;49:589–595.
 23. Stoller, M. Üriner taş hastalığı. Çeviri: Kazancı G. Smith Genel Üroloji. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 1999: p. 276-30.
 24. Teklehaimanot SZ, Bahta B, Baye NK, Gebremichael E, Gebrezgi T, Saleh B et al. Prevalence of Kidney Stones Among Patients Presenting to Orotta Medical Surgical National Referral Hospital, 29 December 2021.
 25. Blackwell RH, Barton GJ, Kothari AN, Zapf MA, Flanigan RC, Kuo PC, et al. Early Intervention during Acute Stone Admissions: Revealing “The Weekend Effect” in Urological Practice. *J Urol.* 2016;196(1):124-30.
 26. Nowfar S, Palazzi-Churas K, Chang DC, Sur RL. The relationship of obesity and gender prevalence changes in United States inpatient nephrolithiasis. *Urology.* 201;78(5):1029-33.

Morphometric Evaluation of the Lacrimal Sac Fossa in Anatolian Population Using Multidetector Computed Tomography

Anadolu Toplumunda Fossa Sacci Lacrimalis'in Multi-Dedektör Bilgisayarlı Tomografi Kullanarak Morfometrik Açından Değerlendirilmesi

Huseyin ERDEM¹, Umur Anil PEHLIVAN², Nazli Totik DOĞAN³, Yigit CEVİK¹,
Nazire KILIC SAFAK¹, Neslihan BOYAN¹, Ozkan OGUZ¹

¹Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Cukurova University, Adana, TÜRKİYE

²Department of Radiology, Van Baskale State Hospital, Van, TÜRKİYE

³Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, Cukurova University, Adana, TÜRKİYE

Abstract

Background: To investigate the morphometric characteristics of the lacrimal sac fossa in Anatolian population using multidetector computed tomography (MDCT) images in surgical aspect.

Materials and Methods: A total of 77 cranial MDCT scans were evaluated. The dimensions of the maxillary and the lacrimal bones forming the lacrimal sac fossa were measured in 3 axial planes (upper, middle, and lower planes).

Results: The mean maximum thickness of the maxillary bone at the upper, middle and lower planes were: 3.58 mm, 4.27 mm, and 5.81 mm; the mean midpoint thickness at each plane were: 2.76 mm, 2.51 mm, and 1.48 mm; the mean lacrimal bone thickness at each plane were: 0.72 mm, 0.65 mm, and 0.66 mm; the mean distance between anterior and posterior lacrimal crests at each plane were: 5.96 mm, 8.1 mm, and 4.63 mm; the mean angle between the lacrimal bone and the sagittal plane in males and females at the middle plane were: 132.73° and 131.46°; the mean length of the lacrimal sac fossa in males and females were: 15.82 mm and 14.02 mm.

Conclusions: In Anatolian population, bone thicknesses of the lacrimal sac fossa were higher in males, while the angle between the lacrimal bone and the sagittal plane was higher in females. This study indicated that osteotomies, which are the main target of dacryocystorhinostomy (DCR) interventions, can be easily performed in the Anatolian population.

Key Words: Dacryocystorhinostomy, Maxilla, Morphometry, Multidetector computed tomography, Nasolacrimal duct

Öz.

Amaç: Anadolu toplumunda, *fossa sacci lacrimalis*'in morfometrik özelliklerini cerrahi açıdan multidedektör bilgisayarlı tomografi (MDBT) görüntüleri kullanarak araştırmak.

Materyal ve Metod: Toplam 77 kranial MDBT taraması değerlendirildi. *Fossa sacci lacrimalis*'i oluşturan *maxilla* ve *os lacrimale*'ye ait kemik kısımlarının boyutları 3 aksiyal düzlemde (üst, orta ve alt düzlem) ölçüldü.

Bulgular: Üst, orta ve alt düzlemlerde *maxilla*'nın ortalama maksimum kalınlığı: 3,58 mm, 4,27 mm ve 5,81 mm; tüm düzlemlerde ortalama orta nokta kalınlığı: 2,76 mm, 2,51 mm ve 1,48 mm; tüm düzlemlerde ortalama *os lacrimale* kalınlığı: 0,72 mm, 0,65 mm ve 0,66 mm; tüm düzlemlerde *crista lacrimalis anterior maxillae* ve *crista lacrimalis posterior* arasındaki ortalama mesafe: 5,96 mm, 8,1 mm ve 4,63 mm; orta düzlemde erkek ve kadınlarda *os lacrimale* ile sagittal düzlem arasındaki ortalama açı: 132,73° ve 131,46°; erkek ve kadınlarda *fossa sacci lacrimalis*'in ortalama uzunluğu: 15,82 mm ve 14,02 mm olarak ölçüldü.

Sonuç: Anadolu toplumunda *fossa sacci lacrimalis*'in kemik kalınlıkları erkeklerde daha yüksek iken, *os lacrimale* ile sagittal düzlem arasındaki açı kadınlarda daha yüksek bulundu. Bu çalışma, dakriyosistorinostomi (DSR) girişimlerinin ana hedefi olan osteotomilerin Anadolu toplumunda kolaylıkla yapılabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Dakriyosistorinostomi, Maxilla, Morfometri, Multidedektör bilgisayarlı tomografi, Nazolakrimal kanal

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Huseyin ERDEM
Department of Anatomy,
Faculty of Medicine,
Cukurova University, Adana,
TÜRKİYE

E-mail: herdem@cu.edu.tr

Received / Geliş tarihi: 30.06.2022

Accepted / Kabul tarihi: 29.07.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1138470

Introduction

The lacrimal sac fossa is a concavity located on the antero-medial wall of the orbit and is formed by the maxillary and lacrimal bones (1). This concavity is limited by the anterior and posterior lacrimal crests, and the lacrimal sac fits into this cavity. The nasolacrimal sac continues as the nasolacrimal duct and drains into the inferior meatus (2, 3). An obstruction might occur at any point in the ductal system and such an occurrence usually causes chronic dacryocystitis (4). The resulting epiphora and suppuration significantly reduce the patients' quality of life (5). External dacryocystorhinostomy (DCR) is considered the gold standard method for managing nasolacrimal duct obstruction with high success rates of 80-98% (6). With this conventional method, a fistula is formed between the lacrimal sac and nasal mucosa to provide efficient tear drainage (7). However creating a small bone window by osteotomy during the external DCR seems as a relatively easy manipulation, variable thicknesses of both the maxillary and the lacrimal bones must be taken into consideration (3). Otherwise, shrinkage of the mucosa, which is an expected alteration during the healing phase, might obstruct the bony window fully or partially, ultimately resulting in a blockage of tear flow to the nasal cavity (8). With a successful DCR, optimal patency of the nasolacrimal duct can be achieved by the removal of bony elements between the anterior and posterior lacrimal crests (9). Therefore, it should be considered that the variational morphology of this relatively small region might affect the outcomes of the DCR (10).

Since the morphology of the lacrimal sac fossa shows significant variations between different and even in the same populations, extensive morphological knowledge about the area is a necessity while performing osteotomy (10-12). Several studies have demonstrated the morphological and surgical importance of this narrow region (3, 10-13). In the Japanese population higher proportion of the bony part of the lacrimal sac fossa is formed by the lacrimal bone (11). Thinner maxillary bones has been found in Caucasians (10). In East Asians, maxillary bone is thicker than those of the Caucasians (10). When it comes to focusing on differences arising from sexual characteristics, it is evident that all the bony components constituting the lacrimal sac fossa is thicker in males (11, 14, 15). Therefore, in this study, in order to determine the anatomical characteristics and serve as a guide for surgical interventions, complete morphological measurements of the lacrimal sac fossa were performed in Anatolian population on multidetector computed tomography (MDCT) images.

Materials and Methods

This study was a retrospective study approved by the local non-interventional clinical research ethics committee (Protocol no: 6.12.2019/94) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The axial MDCT scan images,

with the thickness of 0.5 mm, belonging to the patients who were screened between December 2020 and December 2021 were included in this study. One hundred thirty-two (132) cranial MDCT images were obtained. Our inclusion criteria were the presence of normal anatomical morphology of bilateral orbital and sinus structures. Patients with any history, clinical signs, or radiological findings of trauma or ophthalmic surgery, inflammation, neoplastic formations involving the orbits or sinuses were excluded from the study. In addition, patients with dental implants that cause severe artifacts in the MDCT series and any unfixed cranium appearance which was incompatible with Frankfurt horizontal plane were excluded as well. According to these criteria, a total of 77 cranial MDCT images were used.

All scans were performed by a 160-slice MDCT scanner (Toshiba Aquilion™ PRIME; Otawara, Japan) with the following standard protocol: 0.6 mm collimation with 0.5 mm slice thickness, 120 kV, and 250 m. The images, 0.5 mm axial sections, and 3D reformatted, were evaluated using a bone window setting (Width: 2500; Level:500) and a digital workstation (Vitrea CT workstation, Toshiba; Otawara, Japan). Measurements were performed based on the methods described by Gore et al. (2015) (10). The "upper plane" was determined as the first axial plane just below the fronto-lacrimal-maxillary suture that corresponds to the uppermost and concave point of the lacrimal sac fossa (Fig. 1A). The "lower plane" was determined as the last axial plane before the appearance of the complete ring of the nasolacrimal canal entrance (Fig. 1C). The "middle plane" was chosen as the cut midway between the upper and lower planes (Fig. 1B). In the upper and middle planes, the maximum thickness of the maxilla was measured at the point where the concavity of the lacrimal sac fossa starts its curve (Fig. 2A and Fig. 2B, line 1). In the lower plane, since the lacrimal sac fossa starts to get encircled like a ring, it was measured tangentially to the anteriormost portion of it (Fig. 2C, line 1). Thickness of the lacrimal bone was measured at the point just posterior to lacrimo-maxillary suture (Fig. 2, line 3). The midpoint thickness was measured at the half-way between the line of the maximum thickness of the maxilla and the line of the thickness of the lacrimal bone (Fig. 2, line 2). Bone thicknesses were measured on the viewing software with a digital caliper tool at 30° from the coronal plane, by the corresponding author. Also, the distances between anterior and posterior lacrimal crests were measured at all three planes (Fig. 2, line 4). Numbers of the sections between the first and last axial planes were recorded and multiplied by 0.5 and presented as the "length of the lacrimal sac". Moreover, the angle between the lacrimal bone and the sagittal plane was measured at the level of the middle plane (Fig. 3, α). Measurements were performed using a dedicated workstation (Vitrea®; Vital Images Inc., MN, USA).

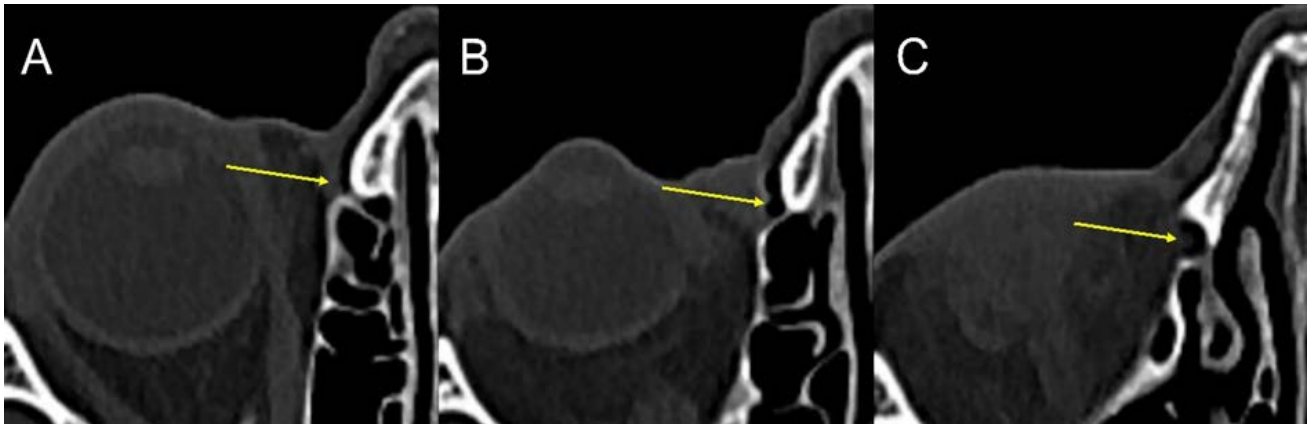


Figure 1. Axial-section images of the right lacrimal sac fossa. Arrows are showing the right lacrimal sac fossa. **A:** Upper plane. **B:** Middle plane. **C:** Lower plane.

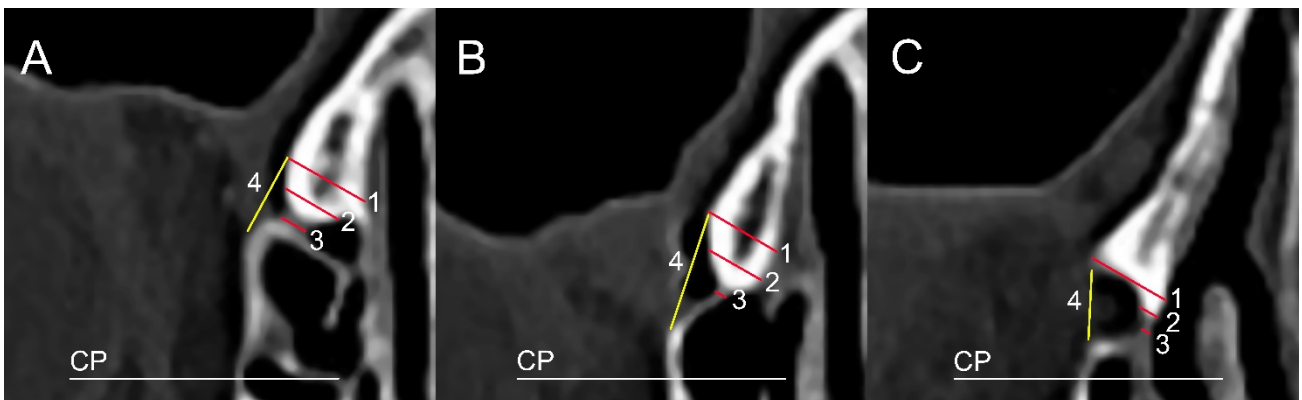


Figure 2. Dimensions of the right lacrimal sac fossa. Red lines are showing the bone thicknesses, yellow lines are showing the distance between the anterior and posterior lacrimal crests. Bone thicknesses were measured 30° to coronal plane. **1:** Maximum thickness of the maxilla. **2:** Midpoint thickness. **3:** Thickness of lacrimal bone. **4:** Distance between anterior and posterior lacrimal crests. **CP:** Coronal plane

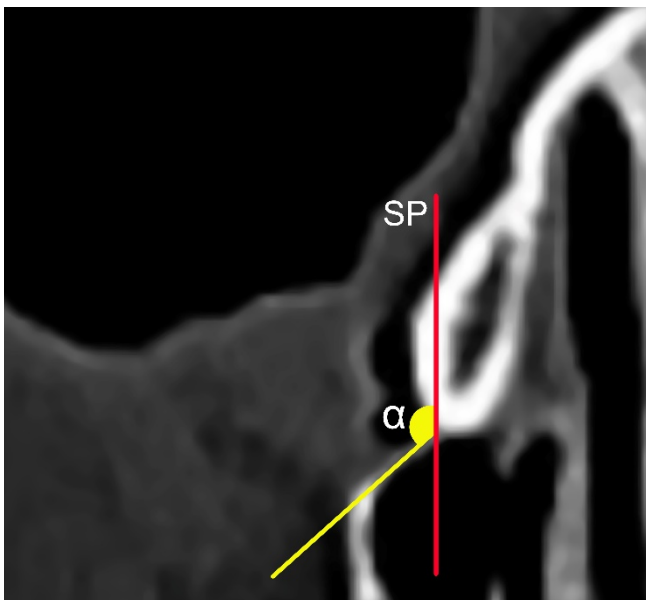


Figure 3. The angle between the lacrimal bone and the sagittal plane at the middle plane (α). **SP:** Sagittal plane

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics Version 20.0 statistical software package (SPSS Inc.,

Chicago, IL, USA). Categorical variables were expressed as numbers and percentages, whereas continuous variables were summarized as mean and standard deviation and as median and minimum-maximum where appropriate. The Kolmogorov-Smirnov test was used to analyze the distribution of each data set into parametric and nonparametric data. For comparison of continuous variables between two groups, the Student's t-test or Mann-Whitney U test was used depending on whether the statistical hypotheses were fulfilled or not. Repeated Measurements Analysis was applied to evaluate the variation of measurements in planes. Intraobserver variability was evaluated by examining Bland Altman and Pearson correlation coefficients. The statistical level of significance for all tests was considered to be 0.05.

Results

Multidetector computed tomography (MDCT) images of 77 patients were included in this study (36 males, 41 females). The average age was 44.81±20.70 years (male: 45.19±21.11; female: 44.46±20.58; range: 6-81 years) and statistical significance was not observed between genders (p=0.822). The average and median values of the parameters are shown in Table 1.

Table 1. Distribution of male and female morphometric measurements means in all planes (upper, middle, and lower) in the lacrimal sac fossa.

Measurements		Upper Plane	p	Middle Plane	p	Lower Plane	p	
Maximum thickness of the maxillary bone (mm)	Total	3.58±1.1 3.55 (1.48-.06)		4.27±1.12 4.28 (2.02-.92)		5.81±1.46 5.69 (3.18-9.99)	p<0.001†	
	Male	3.72±1.21 3.58 (1.48-.06)	0.350	4.42±1.15 4.53 (2.08-.92)	0.254	6.18±1.4 6.2 (3.89-8.77)	0.029†	
	Female	3.47±0.99 3.06 (1.94-.51)		4.13±1.1 4.23 (2.02-.91)		5.49±1.45 5.39 (3.18-9.99)		
Midpoint thickness (mm)	Total	2.76±0.85 2.68 (1.4-5.06)		2.51±0.77 2.49 (1.06-5.17)		1.48±0.43 1.44 (0.77-3)	p<0.001†	
	Male	2.90±0.92 2.84 (1.4-5.06)	0.255	2.44±0.72 2.38 (1.38-4.3)	0.434	1.50±0.41 1.48 (0.77-2.62)	0.420	
	Female	2.64±0.78 2.50 (1.5-4.19)	0.255	2.57±0.82 2.51 (1.06-5.17)	0.434	1.47±0.45 1.44 (0.88-3)		
Lacrimal bone thickness (mm)	Total	0.72±0.16 0.71 (0.38-.13)		0.65±0.14 0.64 (0.31-1.12)		0.66±0.14 0.62 (0.37-1.02)	p<0.001†	
	Male	0.79±0.17 0.78 (0.44-.13)	<0.001†	0.69±0.13 0.67 (0.45-0.96)	0.015†	0.69±0.16 0.66 (0.37-1.02)	0.042†	
	Female	0.66±0.12 0.65 (0.38-.91)		0.61±0.14 0.60 (0.31-1.12)		0.62±0.1 0.62 (0.46-0.95)		
Distance between anterior and posterior lacrimal crests (mm)	Total	5.96±0.94 5.90 (3.62-.33)		8.1±1.83 7.75 (4.61-16.49)		4.63±1.1 4.45 (2.14-8.38)	p<0.001†	
	Male	6.04±0.92 5.86 (4.44-.33)	0.493	8.42±2.17 7.82 (5.85-16.49)	0.209	4.64±0.98 4.66 (3.09-7.62)	0.838	
	Female	5.89±0.96 5.92 (3.62-.62)		7.82±1.44 7.54 (4.61-11.29)		4.62±1.22 4.35 (2.14-8.38)		
Age		Angle (°; degree)			Length of the lacrimal sac fossa (mm)			
Male	Female	p	Male	Female	p	Male	Female	p
45.19±21.11 50 (6-77)	44.46±20.58 45 (12-81)	0.822	132.73±11.77 132.75 (106.08-164.89)	131.46±12.38 129.49 (103.14-153.27)	0.647	15.82±5.12 13.75 (8.5-27.25)	14.20±4.63 13.75 (8-26.75)	0.140

Values are given as mean±standard deviation and median (min-max).

† These values indicate statistical significance (p<0.05).

Tables 2, 3, and 4 show the results of repeated measurements in the lacrimal sac fossa of the first ten patients. Considering the correlation coefficient >0.80, and narrow LoA limits (are defined as -1.96 s and +1.96 s, with s the standard deviation of the difference between the two measurements), it can be said that there is a good agreement between repeated measurements. A good intraobserver agreement was found for repeated measurements of the maximum thickness of the maxillary bone at the left upper

plane (-0.054±0.274), the distance between the anterior and posterior lacrimal crests at the left upper and middle planes (-0.055±0.591 and 0.076±0.79), maximum thickness of the maxillary bone at right lower plane (-0.062±0.294) and length of the left lacrimal sac fossa (0.000±0.707) at the lower plane.

Correlations between measurements at all planes for male and female patients were examined (Table 5).

Table 2. Means and mean differences of the measurements in the upper plane results with 95% agreement limits according to the Bland-Altman analyses and with Pearson correlation coefficients.

Upper Plane		Measure I Mean±SD	Measure II Mean±SD	Mean Difference Mean±SD	LoA/mm	Pearson Correlation Coefficient (p-value)
LEFT	Maximum thickness of the maxillary bone (mm)	3.39±1.49	3.45±1.39	-0.054±0.274	-0.590; 0.482	0.984 (<0.001)
	Midpoint thickness (mm)	2.52±0.93	2.85±0.99	-0.332±0.300	-0.919; 0.255	0.953 (<0.001)
	Lacrimal bone thickness (mm)	0.65±0.15	0.73±0.09	-0.084±0.135	-0.347; 0.179	0.452 (0.190)
	Distance between anterior and posterior lacrimal crests (mm)	5.96±0.96	6.02±1.24	-0.055±0.591	-1.213; 1.103	0.884 (0.001)
RIGHT	Maximum thickness of the maxillary bone (mm)	3.30±1.09	3.70±1.26	-0.402±0.609	-1.595; 0.791	0.876 (0.001)
	Midpoint thickness (mm)	2.77±1.01	2.69±1.09	0.083±1.04	-1.954; 2.120	0.514 (0.129)
	Lacrimal bone thickness (mm)	0.63±0.17	0.73±0.1	-0.106±0.147	-0.394; 0.182	0.481 (0.160)
	Distance between anterior and posterior lacrimal crests (mm)	6.04±1.59	5.82±1.68	0.217±1.481	-2.685; 3.119	0.590 (0.073)

SD: Standard Deviation; LoA, denotes limits of agreement with 95%.

Table 3. Means and mean differences of the measurements in the middle plane results with 95% agreement limits according to the Bland-Altman analyses and with Pearson correlation coefficients.

Middle Plane		Measure I Mean±SD	Measure II Mean±SD	Mean Difference Mean±SD	LoA/mm	Pearson Correlation Coefficient (p-value)
LEFT	Maximum thickness of the maxillary bone (mm)	4.11±1.23	4.49±1.34	-0.382±0.515	-1.391; 0.627	0.924 (<0.001)
	Midpoint thickness (mm)	2.34±0.84	2.57±0.89	-0.230±0.581	-1.369; 0.909	0.775 (0.008)
	Lacrimal bone thickness (mm)	0.61±0.15	0.68±0.09	-0.071±0.106	-0.277; 0.135	0.701 (0.024)
	Distance between anterior and posterior lacrimal crests (mm)	7.84±1.27	7.76±1.47	0.076±0.79	-1.472; 1.624	0.843 (0.002)
	Angle (°; degree)	139.1±20.62	136.7±19.82	2.392±8.229	-13.737; 18.521	0.918 (<0.001)
RIGHT	Maximum thickness of the maxillary bone (mm)	4.09±1.20	4.44±1.25	-0.344±0.779	-1.870; 1.182	0.798 (0.006)
	Midpoint thickness (mm)	2.73±1.07	2.65±0.84	0.083±0.901	-1.683; 1.849	0.579 (0.079)
	Lacrimal bone thickness (mm)	0.59±0.17	0.65±0.13	-0.060±0.194	-0.439; 0.319	0.210 (0.560)
	Distance between anterior and posterior lacrimal crests (mm)	8.67±1.67	7.72±1.31	0.959±1.683	-2.339; 4.257	0.382 (0.275)
	Angle (°; degree)	130.66±15.96	131.74±15.91	-1.080±5.105	-11.084; 8.924	0.949 (<0.001)

SD: Standard Deviation; LoA, denotes limits of agreement with 95%.

Table 4. Means and mean differences of the measurements in the lower plane results with 95% agreement limits according to the Bland-Altman analyses and with Pearson correlation coefficients.

Lower Plane		Measure I Mean±SD	Measure II Mean±SD	Mean Difference Mean±SD	LoA/mm	Pearson Correlation Coefficient (p-value)
LEFT	Maximum thickness of the maxillary bone (mm)	5.68±1.68	6.19±1.90	-0.512±0.569	-1.626; 0.602	0.957 (<0.001)
	Midpoint thickness (mm)	1.15±0.20	1.32±0.29	-0.170±0.172	-0.507; 0.167	0.812 (0.004)
	Lacrimal bone thickness (mm)	0.59±0.12	0.70±0.07	-0.111±0.135	-0.375; 0.153	-0.004 (0.991)
	Distance between anterior and posterior lacrimal crests (mm)	5.14±1.26	4.79±1.52	0.347±0.511	-0.655; 1.349	0.948 (<0.001)
	Length of the lacrimal sac fossa (mm)	14.7±5.32	14.7±5.07	0.000±0.707	-1.385; 1.385	0.992 (<0.001)
RIGHT	Maximum thickness of the maxillary bone (mm)	5.96±1.95	6.02±1.78	-0.062±0.294	-0.638; 0.514	0.992 (<0.001)
	Midpoint thickness (mm)	1.15±0.39	1.51±0.41	-0.354±0.253	-0.849; 0.141	0.799 (0.006)
	Lacrimal bone thickness (mm)	0.61±0.17	0.76±0.17	-0.151±0.251	-0.642; 0.340	-0.060 (0.870)
	Distance between anterior and posterior lacrimal crests (mm)	5.07±1.42	4.84±1.21	0.230±0.361	-0.478; 0.938	0.975 (<0.001)
	Length of the lacrimal sac fossa (mm)	15.3±4.18	14.9±4.45	0.400±1.174	-1.900; 2.700	0.965 (<0.001)

SD: Standard Deviation; LoA, denotes limits of agreement with 95%.

Table 5. Correlation coefficients of measurements between upper, middle, and lower planes in males and females.

Measurements		Middle	Lower	Middle	Lower
		Upper	0.312 (0.064)	0.272 (0.108)	0.524 (<0.001)
Maximum thickness of the maxillary bone (mm)	Middle		0.676 (<0.001)		0.759 (<0.001)
	Upper	0.233 (0.172)	0.448 (0.006)	0.411 (0.008)	0.242 (0.127)
Midpoint thickness (mm)	Middle		0.316 (0.060)		0.202 (0.206)
	Upper	0.376 (0.024)	0.255 (0.133)	0.324 (0.039)	0.495 (0.001)
Lacrimal bone thickness (mm)	Middle		0.525 (0.001)		0.401 (0.009)
	Upper	0.351 (0.036)	0.201 (0.239)	0.601 (<0.001)	0.223 (0.160)
Distance between anterior and posterior lacrimal crests (mm)	Middle		0.084 (0.626)		0.339 (0.030)

Values are given as correlation coefficients (p-value).

In total, for all measurements (maximum thickness of the maxillary bone, midpoint thickness, lacrimal bone thickness, distance between anterior and posterior lacrimal crests) between planes (from upper to lower) was found to be statistically significant (p<0.001 for all) (Table 1). When this change was analyzed from gender perspective, it was not statistically different from each other in all four measurements (p=0.242, p=0.193, p=0.259, p=0.399, respectively).

The mean thickness of the maxillary bone at the lower plane was higher in males than in females (p=0.029). Similarly, the mean lacrimal bone thickness was lower for females at all planes (p<0.001, p=0.015, p=0.042) (Table 1). There is a moderate and positive relationship between the middle and lower planes in terms of the maximum thickness of the maxillary bone measurement in males (r=0.676, p<0.001). Similarly, when females were evaluated for the same measurement, a strong and positive relationship was

found ($r=0.759$, $p<0.001$). Furthermore, no correlation was observed between the length of the lacrimal sac fossa and the angle ($r=0.038$, $p<0.742$).

Discussion

Variations in bony structures are thought to arise from racial and gender characteristics (16). However, even in the same isolated geography or race, there are considerable anatomical variations observed in cranial bones and as well as lacrimal sac fossa (1, 11, 12, 17). Kang et al. (2017) found that maxillary bone in the lacrimal sac fossa was thicker in males (15). The study of Sarbajna et al. (2019) showed that the maxillary bone is thicker and the lacrimal bone is thinner in males, they also showed that the angulation of the lacrimal bone was higher in females (11). In a Taiwanese study, the lacrimal bone thickness was found to be higher in males (18). However, the reported measurements in the Taiwanese study (male, 5.8 ± 0.9 mm; female, 4.2 ± 0.8 mm) were much higher than those in other documented results (10, 11, 15, 19-22). In our study, the thicknesses of both maxillary and lacrimal bones were higher in males at all three axial planes. Nevertheless, our results were consistent with the literature.

Maxillary bone thicknesses at all planes were found to be higher in males. However, this difference was statistically significant solely at the lower plane ($p=0.029$). As in our study, the reported data in such studies indicate that the maxillary bone is thicker in males (2, 10, 11, 14, 15). In black Africans, thicker maxillary bone joins the lacrimal sac fossa (upper, 5.6 mm; middle, 5.2 mm, lower: 8.5 mm) (10). In the middle plane, current study revealed higher measurements (male, 4.42 mm; female, 4.13 mm; general average, 4.27 mm) than Caucasians (4.0 mm) (10) but not than black Africans (5.2 mm) (10) or Japanese (5.07 mm) (11). However, in our study, thinner maxillary bone was observed at the upper and lower planes compared to black Africans, Caucasians, and Japanese (Anatolian: upper, 3.58 mm; lower, 5.81 mm. Black Africans: upper, 5.6 mm; lower, 8.5 mm. Caucasians: upper, 3.6 mm; lower, 6.6 mm. Japanese: upper, 4.6 mm; lower, 6.30 mm) (10, 11). Purevdorj et al. (2021) reported that thicker maxillary bone at the lacrimal sac fossa might lead to decreased success rates for endoscopic and external DCR interventions (23).

In this study, midpoint thickness was higher at upper and lower planes in males. At the middle plane, it was found to be higher in females. However those differences were not significant between genders (upper, $p=0.255$; middle, $p=0.434$; lower, $p=0.420$). Midpoint thickness also shows variability between different populations. While East Asians (3.3 mm) (20), Black Africans (3.1 mm) (10), and Japanese (3.04 mm) (11) have higher, Caucasians (10) have the lowest midpoint thickness at the upper plane (2.0 mm) (10, 20). It was found to be relatively thinner in Korean (2.42 mm) (15) and Anatolian (our study, 2.76 mm) populations. At the middle plane, the Japanese have the highest value

for midpoint thickness (3.0 mm) (11). Following the Japanese, East Asians (2.6 mm) (20), Koreans (2.56 mm) (15), Anatolians (2.51 mm), Black Africans (2.0 mm) (10) and Caucasians (1.5 mm) (10) are respectively listed. At the lower plane, Black Africans (1.2 mm) (10), Caucasians (1.3 mm) (10) and Anatolians (our study, 1.48 mm) have lower; East Asians (2.0 mm) (20), Japanese (2.17 mm) (11) and Koreans (2.18 mm) (15) have higher midpoint thickness values. A significant decrease was observed in Black Africans (10) through the upper to lower plane, whereas Koreans (15) did not show any significant change. Unlike the other populations, in Koreans, the midpoint thickness at the upper plane was reported to be lower than that of the middle plane (15).

In our study, lacrimal bone thicknesses were significantly higher in males at all three axial planes (upper, $p<0.001$; middle, $p=0.015$; lower, $p=0.042$). Our results were higher than those of Black Africans (upper, 0.12 mm; middle, 0.10 mm, lower: 0.09 mm) and Caucasians (upper, 0.10 mm; middle, 0.09 mm, lower: 0.09 mm) (10), but lower than Japanese (upper, 1.13 mm; middle, 1.13 mm, lower: 1.08 mm) (11). Yung and Logan (1999) showed a much thinner lacrimal bone in their study on cadavers but did not mention the races of the cadavers (22). The lacrimal bone is much thinner than the maxillary bone, therefore the puncture must be carefully performed during the osteotomy in DCR to prevent damage to adjacent mucosa of turbinates. The average length of the lacrimal sac fossa was not significantly different between genders in our study, but it was slightly higher in males ($p=0.140$). On the other hand, Lee et al. (2021) found the length of the lacrimal sac fossa + nasolacrimal duct to be 22.5 mm in a CT study on the craniums of individuals whom underwent autopsies (13). It was reported as 22.2 mm in the cadaveric study of Ali et al. (2018) (12). However, we mainly focused on evaluating the bony components that precisely form the lacrimal sac fossa. Therefore we did not evaluate the morphometric features of the nasolacrimal duct. On the other hand, Tao et al. (2018) reported the length of the lacrimal sac fossa as 13.40 mm in a cadaveric study which is lower than ours (12). This discrepancy may originate from the variational morphology of the facial structures. For instance, Liu et al. (2014) reported that African-Americans had a significantly greater nasion to subnasale distance than Chinese (24). Nonetheless, this relationship should be supported by further studies.

We also measured the angle between the lacrimal bone and the sagittal plane at the middle plane. It is difficult to perform osteotomy using an elevator or Kerrison rongeur in external DCR surgery in patients with a 90° angle between the lacrimal bone and sagittal plane. However, in endonasal DCR, this procedure is easily performed with Kerrison rongeur (25). The aforementioned angle was higher in males in our study (male, 132.73°; female, 131.46°). On the contrary, in the Japanese population, Sarbajna et al. (2019) reported higher angle in females (male, 131.69°; female, 132.00°) (11). However, in both studies, the angles

were not significantly different between genders (Anatolian, $p=0.647$; Japanese, $p=0.902$) (11). As a result of the wider angle between lacrimal bone and sagittal plane, it may be quite easy to create a bony window in the lacrimal sac fossa in Anatolian population during both the external and endonasal DCR surgeries.

In external DCR, bony elements between anterior and posterior lacrimal crests are removed to facilitate tear drainage for relief of epiphora. Therefore we measured the distances between anterior and posterior lacrimal crests at all three axial planes. It was initially relatively narrower at the upper plane (5.96 mm) and became wider at the middle plane (8.10 mm). It has the lowest value at the lower plane (4.63 mm).

Our study has several limitations. First of all it was designed as a retrospective study and included merely the normal anatomical structures. Therefore we did not compare our results with post-orbital fracture or post-DCR monitoring concepts to link with clinical practice. Moreover, due to the absence of a free-hand measurement tool in the digital workstation, we were unable to measure the maxilla and lacrimal bone lengths to analyze their contribution ratio in the formation of the lacrimal sac fossa.

Conclusion

To the best of our knowledge, this is the first study that investigates the detailed morphometric characteristics of the lacrimal sac fossa in such a demographic. Our results showed bone thicknesses were higher in males, while the angle between the lacrimal bone and the sagittal plane was higher in females. In the light of the results of our study, it can be concluded that osteotomies can be easily performed in external and endonasal DCR interventions in the Anatolian population. However, the anatomical characteristics of the lacrimal sac fossa should be well known to create an ostium of sufficient size, and in this context, we believe that our study will make an important contribution to the literature.

Ethical Approval: Ethical approval was waived by the local Ethics Committee in view of the retrospective nature of the study and all the procedures being performed were part of the routine care (Çukurova University Faculty of Medicine Non-interventional clinical research ethics committee Protocol No: 6.12.2019/94).

Author Contributions:

Concept: H.E., N.B., O.O.

Literature Review: H.E.

Design : H.E., N.B., O.O.

Data acquisition: H.E., U.A.P.

Analysis and interpretation: N.T.D., H.E.

Writing manuscript: H.E., Y.C., N.K.S.

Critical revision of manuscript: H.E., Y.C., U.A.P., N.K.S.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.







References

1. Kurihashi K, Imada, M, Yamashita A. Anatomical analysis of the human lacrimal drainage pathway under an operating microscope. *Int Ophthalmol*, 1991; 15 (6): 411-16.
2. Rajak SN, Psaltis AJ. Anatomical considerations in endoscopic lacrimal surgery. *Ann Anat*. 2019;224:28-32.
3. Ali MJ, Nayak JV, Vaezeafshar R, Li G, Psaltis AJ. Anatomic relationship of nasolacrimal duct and major lateral wall landmarks: cadaveric study with surgical implications. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(8):684-88.
4. Woog JJ, Kennedy RH, Custer PL, Kaltreider SA, Meyer DR, Camara JG. Endonasal dacryocystorhinostomy. *Ophthalmology* 2001; 108 (12), 2369-77.
5. Ali MJ. Commentary: Subjective outcomes and quality of life following external dacryocystorhinostomy. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(7):1887.
6. Giordano Resti A, Vinciguerra A, Bordato A, Rampi A, Tanzini U, Mattalia L, et al. The importance of clinical presentation on long-term outcomes of external dacryocystorhinostomies: Our experience on 245 cases. *Eur J Ophthalmol*. 2021:11206721211059702.
7. Bulut A, Aslan MG, Oner V. Transcanalicular Multidiode Laser Versus External Dacryocystorhinostomy in the Treatment of Acquired Nasolacrimal Duct Obstruction. *Beyoglu Eye J*. 2021;6(4):315-19.
8. Chan W, Selva D. Ostium shrinkage after endoscopic dacryocystorhinostomy. *Ophthalmol*. 2013;120(8):1693-96.
9. Jin Y, Guo Y, Liu Y, Wang Y, Qin G, Tian Y, et al. Prevalence and Risk Factors of Dry Eye Symptoms after Successful Dacryocystorhinostomy for Patients with Lacrimal Passage Obstruction. *Eur J Ophthalmol*. 2021:11206721211069739.
10. Gore SK, Naveed H, Hamilton J, Rene C, Rose GE, Davagnanam I. Radiological Comparison of the Lacrimal Sac Fossa Anatomy Between Black Africans and Caucasians. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2015;31(4):328-31.
11. Sarbajna T, Takahashi Y, Valencia MRP, Ito M, Nishimura K, Kakizaki H. Computed tomographic assessment of the lacrimal sac fossa in the Japanese population. *Ann Anat*. 2019;224:23-7.
12. Ali MJ, Schicht M, Paulsen F. Morphology and morphometry of lacrimal drainage system in relation to bony landmarks in Caucasian adults: a cadaveric study. *Int Ophthalmol*. 2018;38(6):2463-69.
13. Zhang L, Han D, Ge W, Xian J, Zhou B, Fan E, et al. 3D morphological classification of the nasolacrimal duct: Anatomical study for planning treatment of tear drainage obstruction. *Clin Anat*. 2021;34(4):624-33.
14. Zhang L, Han D, Ge W, Xian J, Zhou B, Fan E, et al. Anatomical and computed tomographic analysis of the interaction between the uncinat process and the agger nasi cell. *Acta Otolaryngol*. 2006;126(8):845-52.
15. Kang D, Park J, Na J, Lee H, Baek S. Measurement of Lacrimal Sac Fossa Using Orbital Computed Tomography. *J Craniofac Surg*. 2017;28(1):125-28.
16. Dalal DH, Smith HF. Developmental Changes in Morphology of the Middle and Posterior External Cranial Base in Modern Homo sapiens. *Biomed Res Int*. 2015;2015:324702.
17. Ramey NA, Hoang JK, Richard MJ. Multidetector CT of nasolacrimal canal morphology: normal variation by age, gender, and race. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2013;29(6):475-80.
18. Colon GA. Principles and Practice of Ophthalmic Plastic Reconstructive Surgery. *Plast and Reconstr Surg*.

- 2000;105(7):2618-19.
19. Hartikainen J, Aho HJ, Seppa H, Grenman R. Lacrimal bone thickness at the lacrimal sac fossa. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1996;27(8):679-84.
 20. Woo KI, Maeng HS, Kim YD. Characteristics of intranasal structures for endonasal dacryocystorhinostomy in asians. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(3):491-98 e491.
 21. Alherabi A, Marglani O, Herzallah I, Shaibah H, Alaidarous T, Alkaff H, et al. Endoscopic anatomy of the lacrimal sac for dacryocystorhinostomy. A cadaveric study. *Saudi Med J* 2017; 38 (3):245-50.
 22. Yung MW, Logan BM. The anatomy of the lacrimal bone at the lateral wall of the nose: its significance to the lacrimal surgeon. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1999;24(4):262-65.
 23. Purevdorj B, Dugarsuren U, Tuvaan B, Jamiyanjav B. Anatomy of lacrimal sac fossa affecting success rate in endoscopic and external dacryocystorhinostomy surgery in Mongolians. *Anat Cell Biol*. 2021;54(4):441-47.
 24. Liu Y, Kau CH, Talbert L, Pan F. Three-dimensional analysis of facial morphology. *J Craniofac Surg*. 2014;25(5):1890-94.
 25. Chong KK, Ali MJ. Primary Endoscopic Dacryocystorhinostomy. In: Ali MJ, editor. *Principles and Practice of Lacrimal Surgery*. 2nd ed. Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd.; 2018. p. 211-19.

Pankreas Nöroendokrin Tümörlerinin Cerrahi Tedavisinde 11 Yıllık Tek Merkez Deneyimi

11-Year Single Center Experience in The Surgical Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors

Ramazan GÜNDOĞDU¹ , Serkan ERKAN¹ , Hakan YABANOĞLU¹ ,
Eda Melek ERTÖRER² , Esra Zeynep COŞKUNOĞLU³ , Fatma ÖZARSLAN¹ 

¹Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Eğitim ve Araştırma Merkezi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Adana, TÜRKİYE

²Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Eğitim ve Araştırma Merkezi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Adana, TÜRKİYE

³Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Eğitim ve Araştırma Merkezi, Patoloji Anabilim Dalı, Adana, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Pankreatik nöroendokrin tümörler (pNET) nadir görülen hastalıklardır ve cerrahi ön planlı tedavi yüz güldürücüdür. Bu çalışmada hastanemizde son 11 yılda pankreatik nöroendokrin tümör nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmış hastaların geriye dönük inceleyerek; bulgularımızı literatüre sunmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Ocak 2011 ile Mart 2022 tarihleri arasında pNET nedeniyle başvuran hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Çoklu veri eksikliği olan, operasyon yapılmamış ve 18 yaşından küçük olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar yaş, cinsiyet, operasyon türü, tümör boyutu, tipi ve histolojik özellikleri, hastanede kalış, nüks hastalık ve sağ kalım açısından değerlendirildi.

Bulgular: alışıma alınan 33 hastanın 13'ü kadın 20'si erkekti ve yaş ortanca değeri 56 (18-86) idi. Fonksiyonel tümörü olan 8 hasta vardı ve biri somatostatinoma olup diğerleri insülinomaydı. Hastaların 7'sine enükleasyon; 26'sına pankreatektomi yapıldı. Ana lezyonu adenokanser ve seröz kistadenom olup rezeksiyon uygulanan ve spesmen patolojisinde insidental pNET saptanan üç hasta vardı. Tümörü grade 1, 2 ve 3 olan sırasıyla 23, 7 ve 3 hastamız vardı. Tümör çapı ortanca değeri 24 (3-80) mm idi. Hastanede yatış süresi ortanca değeri 7 (2-50) gündü. Takip süresi ortanca değeri 24 (1-71) ay; hastaliksız sağ kalım 14 (1-71) aydı.

Sonuç: pNET'ler nadir görülen ve insidental olarak da saptanabilen, titizlikle yönetilmesi gereken hastalıklardır. pNET'in cerrahi ve konservatif tedavisinde fikir birliği sağlanabilmesi için daha geniş serileri içeren çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, Pankreas, İnsülinoma, Enükleasyon

Abstract

Background: Pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) are rare diseases and surgical treatment is promising. In this study, we retrospectively analyzed the patients who underwent surgical treatment for pancreatic neuroendocrine tumor in our hospital in the last 11 years; We aimed to present our findings to the literature.

Materials and Methods: The files of the patients who applied for pNET between January 2011 and March 2022 were retrospectively analyzed. Patients with multiple data deficiencies, who did not undergo surgery, and who were younger than 18 years of age were excluded from the study. The patients were evaluated in terms of age, gender, type of operation, tumor size, type and histological features, hospital stay, recurrent disease and survival.

Results: Of the 33 patients included in the study, 13 were female and 20 were male, and the median age was 56 (18-86). There were 8 patients with functional tumors, one was somatostatinoma and the others were insulinomas. Enucleation in 7 of the patients; Pancreatectomy was performed in 26 of them. There were three patients whose main lesion was adenocarcinoma and serous cystadenoma, who underwent resection and whose specimen pathology had incidental pNET. We had 23, 7 and 3 patients with grade 1, 2 and 3 tumors, respectively. The median value of tumor diameter was 24 (3-80) mm. The median value for hospital stay was 7 (2-50) days. The median value of follow-up was 24 (1-71) months; disease-free survival was 14 (1-71) months.

Conclusions: pNETs are a rare disease that can be detected incidentally and should be carefully managed. Studies with larger series are needed to reach a consensus on the surgical and conservative treatment of pNET.

Keywords: Neuroendocrine tumor, Pancreas, Insulinoma, Enucleation

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Ramazan GÜNDOĞDU
Başkent Üniversitesi Dr.
Turgut Noyan Eğitim ve Araştırma
Merkezi,
Genel Cerrahi Kliniği,
Adana, TÜRKİYE

E-mail: dramazang@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 06.06.2022

Kabul tarihi / Accepted: 28.06.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1126786

Bu çalışma 20. Medikal Cerrahi Endokrinoloji Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu'nda sunulmak üzere sözel bildiri olarak kabul edilmiştir

Giriş

Nöroendokrin tümörler nöroendokrin hücrelerden köken alan tümörlerdir. En sık gastrointestinal sistemde görülürler (1). Kan şekeri başta olmak üzere çeşitli vücut fonksiyonlarını düzenleme amacıyla insülin, glukagon, somatostatin, amilin, pankreas peptidi, gastrin, inkretin ve sekretin gibi çeşitli hormonları salgılayan pankreas adacık hücrelerinin tümörleri olduğunda ise bunlar pankreatik nöroendokrin tümörler (pNET) olarak adlandırılırlar (2). İnsidansı 1-5 milyon/yıl olan pNET'ler tüm pankreas tümörlerinin %1-2'sini oluşturur (3). Sıklıkla yavaş ilerlemekle beraber, lokal invazivden agresif metastaz yapabilenlere kadar çok farklı malignite potansiyellerine sahip olabilen tümörlerdir (4,5). Tümör lokalizasyonu belirlenebildiğinde cerrahi tedavi önerilmektedir (1). Büyük tümör, yüksek malignite şüphesi veya metastaz varlığında pankreatektomi önerilmektedir (6). Cerrahinin ön planda olduğu radikal tedavinin pNET'de uzun dönem sağ kalımı arttırabildiği bildirilmiştir (7). Bu çalışmada hastanemizde son 11 yılda pankreatik nöroendokrin tümör nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmış hastaları geriye dönük inceleyerek; bulgularımızı literatüre sunmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Bu çalışmanın etik kurul onayı Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'ndan (Proje no: KA22/145-22.03.2022) alındı. Hastanemize Ocak 2011 ile Mart 2022 tarihleri arasında pNET nedeniyle başvuran hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Cerrahi tedavi uygulanan ve veri eksikliği olmayan 18 yaşından büyük hastalar çalışmaya alındı. Çoklu veri eksikliği olan, operasyon yapılmamış ve 18 yaşından küçük olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların tümör yerleşimleri bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve endoskopik ultrasonografi (EUS) ile yapıldı. Çalışmaya alınan hastalar yaş, cinsiyet, operasyon türü, tümör boyutu, tipi ve histolojik özellikleri, hastanede kalış, nüks hastalık ve sağ kalım açısından değerlendirildi.

Tanımlayıcı istatistik olarak; kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde frekans (n) ve yüzde (%), sayısal değişkenlerin değerlendirilmesinde ortanca (minimum-maksimum) değerleri dikkate alındı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 33 hastanın 13'ü kadın 20'si erkekti ve yaş ortanca değeri 56 (18-86) idi. Fonksiyonel tümörü olan 8 hasta vardı ve biri somatostatinoma olup diğerleri insülinomaydı. Hastaların 7'sine enükleasyon; 26'sına pankreatektomi (total, distal, whipple) yapıldı ve tümünde cerrahi sınırlar negatifti. Whipple prosedürü uygulanan 55 yaşında kadın hastada adenokansere ek; distal pankreatektomi uygulanan 57 ve 72 yaşında erkek hastalara sırasıyla adenokanser ve seröz kistadenoma ek insidental pNET saptandı. Tümör çapı ortanca değeri 24 (3-80) mm idi. Tümör en sık pankreas baş kısmında (%40) yerleşim göstermekteydi. Ki-

67% <3, mitoz (10 BBA) <2 ve tümörü grade 1 olan 23 hasta vardı. Ki-67% 3-20, mitoz (10 BBA) 2-20 ve tümörü grade 2 olan 7; Ki-67% >20, mitoz (10 BBA) >20 ve tümörü grade 3 olan 3 hasta vardı. Kromogranin A pozitifliği olan 23 (%70), sinaptofizin pozitifliği olan 28 (%85) hasta vardı. Tümör; 13 hastada lenfovasküler invazyon içermekteydi. Hastanede yatış süresi ortanca değeri 7 (2-50) gündü. Takip süresi ortanca değeri 24 (1-71) ay; hastaliksız sağ kalım 14 (1-71) aydı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların tanımlayıcı verileri

		n (%), Median (min-max)	
Cinsiyet	Kadın	13	39
	Erkek	20	61
Yaş		56	(18-86)
Operasyon	Enükleasyon	7	22
	Distal pankreatektomi^^	12	36
	Whipple prosedürü*	12	36
	Total pankreatektomi	2	6
Tümör tipi	Afonksiyonel	25	76
	Fonksiyonel	8	24
Tümör boyutu (mm)		24	(3-80)
Yerleşim yeri	Baş	13	40
	Uncinat	2	6
	Gövde	9	27
	Kuyruk	9	27
Ki 67 (%)	<3	23	70
	3-20	7	21
	>20	3	9
Mitoz (10 BBA)	<2	23	70
	2-20	7	21
	>20	3	9
Tümör grade	I	23	70
	II	7	21
	III	3	9
Kromogranin A	Negatif	10	30
	Pozitif	23	70
Sinaptofizin	Negatif	5	15
	Pozitif	28	85
Lenfovasküler invazyon	Yok	20	61
	Var	13	39
Lenf nodu	Reaktif	2	(0-31)
	Pozitif	0	(0-31)
Yatış süresi		7	(2-50)
Takip süresi		24	(1-71)
Hastaliksız sağkalım		14	(1-71)

*Adenokanser+insidental pNET

^^Adenokanser+i insidental pNET ve Seröz kistadenom+ insidental pNET

Tartışma

Pankreatik nöroendokrin tümörlerin çoğunluğu 4-6. dekalarda ortaya çıkmaktadır (3). Çalışmamızda hastaların çoğu erkekti ve yaş ortanca değeri 56 (18-86) idi. Spesmen patolojik incelemelerinde pNET'lere insidental olarak rastlanabilmektedir. Retrospektif 1074 pankreatektomi materyalinin incelendiği bir çalışmada; ana lezyonu pNET olmayanlar

arasında insidental pNET saptanma oranı %4 olarak bildirilmiştir (8). Otopsi çalışmalarında ise pNET saptanma oranı % 0.5-1,5'dur (3). Çalışmamızda ana lezyonu adenokanser ve seröz kistadenom olup rezeksiyon uygulanan ve spesmen patolojisinde insidental pNET saptanan üç hasta vardı. Pankreatik nöroendokrin tümörler fonksiyonel olan ve fonksiyonel olmayanlar olarak sınıflandırılır (6). Çoğu (%50-75) nonfonksiyonel olan pNET'lerin üçte bir kadarı insülin, gastrin, glukagon, vazoaaktif intestinal peptit, somatostatin dahil olmak üzere çeşitli peptit hormonlarını salgılayabilirler (3). İnsülinomalar en sık görülen pNET'lerdir. Sıklıkla benign olup iyi diferansiyedir ve malignite oranları %5-10'dur (6). İnsülinomada yönetim, insülinin neden olduğu hipoglisemiye hedefleyen ilaçlarla konservatif tedaviyi, ameliyatsız invaziv prosedürleri ve ayrıca küratif açık veya laparoskopik tümör rezeksiyonunu içerir (6). Malign lezyon olduğunda (>2 cm, >2 mitoz, >2% Ki-67, anjioinvasyon varlığı) pankreatektomi önerilmektedir. Potansiyel iyi huylu <2 cm lezyonlar için en ideal yaklaşım konusunda tartışma devam etmektedir (9). Enükleasyon özellikle küçük (<2,5 cm), benign, uniloküler, yüzeysel yerleşimli insülinomalarda tercih edilir. Benign olgularda lenf nodu diseksiyonu önerilmez (6). Boyutu <2 cm, non fonksiyon olup rezeksiyon yapılanlar ile enükleasyon yapılan pNET'li hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada; enükleasyon sadece %11'inde yapılmış ve rezeksiyon ile karşılaştırılığında daha az transfüzyon, daha az morbidite ve daha kısa yatış süresi ile ilişkili bulunmuştur (9). Farklı bir retrospektif bir çalışmada hastaların %31'ine enükleasyonu yapılmış, tümör enükleasyonundan sonra %19'unda tekrarlayan hastalık geliştiği bildirilmiştir (10). Çalışmamızda fonksiyonel tümörü olan 8 hastamız vardı ve biri somatostatina olup diğerleri insülinomaydı. Hastaların 7'sine enükleasyon; 26'sına pankreatektomi (total, distal, whipple) yapıldı. Ki-67 sadece aktif bölünen hücreleri boyar ve daha fazla bölünen hücreler daha daha agresif hastalığı işaret eder. Bu bağlamda iyi diferansiye pNET Grade 1 (low grade), Grade 2 (ara grade) ve Grade 3 (yüksek grade) olarak ayrılır ve sırasıyla < 2%, 2%-20% ve > 20% Ki-67 indeksine ve < 2, 2-20 ve > 20 mitoz (10BBA) sahiptirler (2,11). Uygun patolojik tanı için Kromogranin A ve sinaptofizin boyamalarının bildirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (12). Tümörü Grade 1,2 ve 3 olan sırasıyla 23, 7 ve 3 hastamız vardı. Kromogranin A pozitifliği olan 23 (%70), sinaptofizin pozitifliği olan 28 (%85) hasta vardı. Sıklıkla solid lezyonlar olan pNET'ler nadiren kistik olabilmektedirler. Kontrastlanma paternlerinin tayini ve lokalizasyon belirlenebilmesi amacıyla hem BT ve hem de MRG tetkikleri değerlidir (13). Karaciğer, pankreas, beyin ve kemik lezyonlarının tespiti için BT'ye kıyasla MRG; akciğerlerin görüntülenmesi için BT tercih edilmelidir (12) R0/R1 rezeksiyon edilmiş G1-G2'li hastalarda, görüntülenmenin 3-6 ayda bir (BT veya MRG) ve G3'te 2-3 ayda bir yapılması önerilir. Artan takip süresi ile evreleme aralıkları 1-2 yıla kadar uzayabilse de, takip ömür boyu olmalıdır (12). Çalışmamızda tümör lokalizasyonu belirleme ve nüks tayini amacıyla BT ve

MRG kullanıldı. Hastalarımızın tümünde rezeksiyon R0 idi. Takip süresi ortanca değeri 24 (1-71) ay ve hastaliksız sağ kalım 14 (1-71) aydı.

Çalışmamız; retrospektif olması ve kontrol grubu içermemesi gibi çeşitli kısıtlılıklar içermektedir.

Sonuç

pNET'ler nadir görülen ve insidental olarak da saptanabilen titizlikle yönetilmesi gereken bir hastalıktır. pNET'in cerrahi ve konservatif tedavisinde fikir birliği sağlanabilmesi için daha geniş serileri içeren çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Etik onam: Bu çalışmanın etik kurul onayı Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'ndan (Proje no: KA22/145-22.03.2022) alındı.

Yazar Katkıları:

Konsept: R.G., H.Y.

Literatür Tarama: R.G., S.E.

Tasarım: H.Y., R.G.

Veri toplama: E.Z.C., F.Ö.

Analiz ve yorum: E.M.E.

Makale yazımı: R.G., F.Ö.

Eleştirel incelenmesi: H.Y., E.M.E., E.Z.C.

Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA22/145) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.



Kaynaklar

1. Maralcan G. Pancreatic Neuroendocrin Tumors.Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics. 2016;9(3):87-90.
2. Mpilla GB, Philip PA, El-Rayes B, Azmi AS. Pancreatic neuroendocrine tumors: Therapeutic challenges and research limitations. World J Gastroenterol. 2020;26(28):4036-54.
3. Grozinsky-Glasberg S, Mazeh H, Gross DJ. Clinical features of pancreatic neuroendocrine tumors. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015;22(8):578-85.
4. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. Gastroenterology 2008;135:1469-92.
5. Parbhu SK, & Adler, DG. Pancreatic neuroendocrine tumors: contemporary diagnosis and management. Hospital practice, 2016;44(3),109-19.
6. Giannis D, Moris D, Karachaliou GS, Tsilimigras DI, Karaolani G, Papalampros A, Felekouras E. Insulinomas: from diagnosis to treatment. A review of the literature. J BUON. 2020;25(3):1302-14.
7. Serin KR, Büyük M, Güllüoğlu M, İbiş C, Tekan Y, Özden İ. "Pankreas nöroendokrin tümörlerinin cerrahi tedavisinin uzun dönem sonuçları" . Hitit Medical Journal 2 2020:20-1.
8. Partelli S, Giannone F, Schiavo Lena M, Muffatti F, Andreasi V, et. al. Is the Real Prevalence of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Underestimated? A Retrospective Study on a Large Series of Pancreatic Specimens. Neuroendocrinology. 2019;109:165-70.
9. Beane JD, Borrebach JD, Bildlerback A, Onuma AE, Adam MA, Zureikat AH, Pitt HA. Small pancreatic neuroendocrine tumors: Resect or enucleate? Am J Surg. 2021;222(1):29-34.

10. Jilesen AP, van Eijck CH, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ, van Dijkum EJ. Postoperative Outcomes of Enucleation and Standard Resections in Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *World J Surg.* 2016;40(3):715-28.
11. Klöppel G, Couvelard A, Perren A, Komminoth P, McNicol AM, Nilsson O, et. al. Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology.* 2009;90:162-6.
12. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(7):844-60.
13. Lo GC, Kambadakone A. MR Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2018;26(3):391-403.

Erişkin El Bilek Radyografilerinden Elde Edilen Morfometrik Ölçümlerin Cerrahi Açıdan Önemi

The Surgical Importance of Morphometric Measurements Obtained from Adult Wrist Radiographs

Ahmet Kürşad AÇIKGÖZ¹ , Figen BİNOKAY² , M. Gülhal BOZKIR¹ 

¹Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Sarıçam, Adana, TÜRKİYE

²Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Sarıçam, Adana, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: El bileği patolojileri belirli anatomik paternlerle ilişkili olduğundan, radyografik görüntülerden elde edilen el bileği kemiklerine ait anatomik parametreler tanı ve tedavi için oldukça önem taşımaktadır. Çalışmamızda, yetişkin bireylere ait el bileği radyografilerinden elde edilen morfometrik ölçümlerin cerrahi yönden incelemeyi ve elde edilen ölçümlerden bilateral el bileği boyutları tahmini için regresyon denklemleri geliştirmeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, 2012-2022 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'na başvuran 18-65 yaş arası 100 (50 kadın, 50 erkek) sağlıklı yetişkin bireylere ait 200 radyolojik el görüntüsü (100 sağ, 100 sol) üzerinde gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analizler için IBM SPSS 21.0. programı kullanılmış olup istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Radyografik ölçümler sağ ve sol ele göre sınıflandırılmış ve bilateral (sağ ve sol taraf) farklılıklar incelendiğinde, el bileği görüntülerinden elde edilen açı ve uzunluk ölçümlerinin tümünde sağ ve sol el arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ayrıca el bileği radyolojik görüntülerinden elde edilen açı ve uzunluk ölçümleri arasındaki korelasyon incelenmiş ve elde ettiğimiz ölçüm değerlerinin arasındaki istatistiksel olarak anlamlı korelasyon katsayıları 0.139 ile 0.917 arasında değişmektedir. Özellikle RA ile SFA ($r = 0.917$, $p < 0.001$) ölçümleri arasında çok güçlü pozitif ilişkiye rastlanmıştır.

Sonuç: Elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda, sağ ve sol (bilateral) el bileği ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ve yeterli simetri bulunmasından dolayı el bileğinin rekonstrüktif cerrahisinde kontralateral bilek radyografilerinin şablon olarak kullanılması yönünden oluşturduğumuz regresyon denklemlerinin başarılı bir şekilde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: El bileği, Radyolojik ölçümler, Radius, Ulna

Abstract

Background: Anatomical parameters of the wrist bones obtained with radiographic images are important for diagnosis and treatment because the ankle pathologies are associated with certain anatomical patterns. The purpose of the present study was to surgically examine the morphometric measurements obtained from wrist radiographs of adult individuals and to develop regression equations for the estimation of bilateral wrist sizes from the obtained measurements.

Materials and Methods: The study had a retrospective design and was performed on 200 radiological images (100 right, 100 left) of healthy adult individuals aged 18-65 (50 male, 50 female) applying to the Department of Radiology in the Department of Medicine at the University of Cukurova from 2012 to 2022. The IBM SPSS 21.0 program was used for statistical analyzes, and statistical significance was assumed to be $p < 0.05$.

Results: The radiographic measurements were classified according to the right and left hands, and when the bilateral (right and left sides) differences were examined, no statistically significant differences were detected between the right and left hands in all of the angle and length measurements obtained from the wrist images ($p > 0.05$). In addition, the correlation between the angle and length measurements obtained from the wrist radiological images was examined and the statistically significant correlation coefficients between the measurement values we obtained ranged from 0.139 to 0.917. Especially, a very strong positive correlation was found between RA and SFA ($r = 0.917$, $p < 0.001$) measurements.

Conclusions: In line with our results, we think that the regression equations developed can be used successfully in terms of using contralateral wrist radiographs as a template in reconstructive surgery of the wrist, since there is no statistically significant difference in right and left (bilateral) wrist measurements and there is sufficient symmetry.

Keywords: Wrist, Radiological measurements, Radius, Ulna

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Ahmet Kürşad AÇIKGÖZ
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anatomi Ana Bilim Dalı, Sarıçam,
Adana, TÜRKİYE

E-mail: akacikgoz@cu.edu.tr
ahmetkursadacikgoz@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 01.07.2022

Kabul tarihi / Accepted: 29.07.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1139449

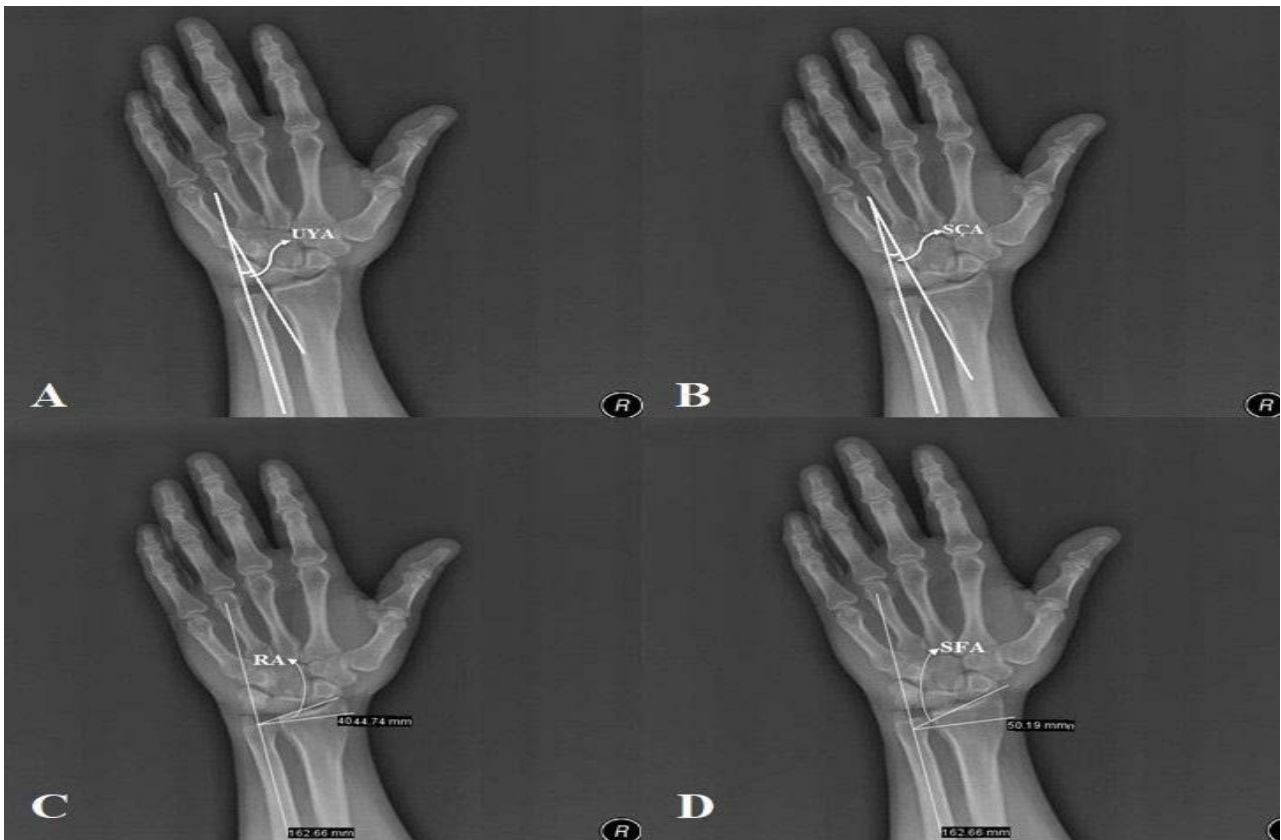
Giriş

El ve el bileği, insanın günlük yaşantısında en sık kullandığı ve hayatında oldukça büyük yer edinen organlardan biri olmasının yanı sıra aynı zamanda vücudun en çok yaralanan bölgesidir (1). El bileği bölgesinde, damar, sinir ve tendonlar olmak üzere birçok önemli yapının yer almasından dolayı, bu bölgenin anatomisinin ayrıntılı bilinmesi, etkili tedavi planlarını formüle etmenin temelini oluşturur ve el bileği mekaniğini anlamamızın ayrılmaz bir parçasıdır (2). El bileği travması, karpal kemik kırıklarının %70'ini oluşturan skafoid kırıklarıyla birlikte önemli yumuşak doku ve kemik yaralanmasına neden olabilir (3). El bileği yaralanmalarının başarılı bir şekilde teşhis edilmesi, görüntülerin yorumlanması ve daha sonra uygulanması gereken tedavi yöntemi, bileğin morfolojik varyasyonlarının doğru bilgisine bağlıdır (2). Çeşitli çalışmalar, radyografik el bileği parametrelerinin bireyler arasında farklılık gösterdiğini ve bu farklılıkların bazı hastalık süreçlerine karşı farklı duyarlılık seviyeleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir; Kienbock hastalığı, daha düz bir radyal eğim ve pozitif ulnar varyanslı ulnokarpal impaksiyon sendromu ile ilişkilendirilmiştir (4). Bunun yanı sıra literatürde yer alan bazı çalışmalar, negatif ulnar varyans ile Kienbock hastalığı ve skafolunat disosiasyon arasında, pozitif ulnar varyans ve ulnar impaksiyon sendromu arasında ve triangular fibrokartilaj ve lunotriquetral ligamentin yırtıkları arasında istatistiksel bir ilişki olduğunu göstermiştir (5). El bileği patolojileri belirli anatomik paternlerle ilişkili oldu-

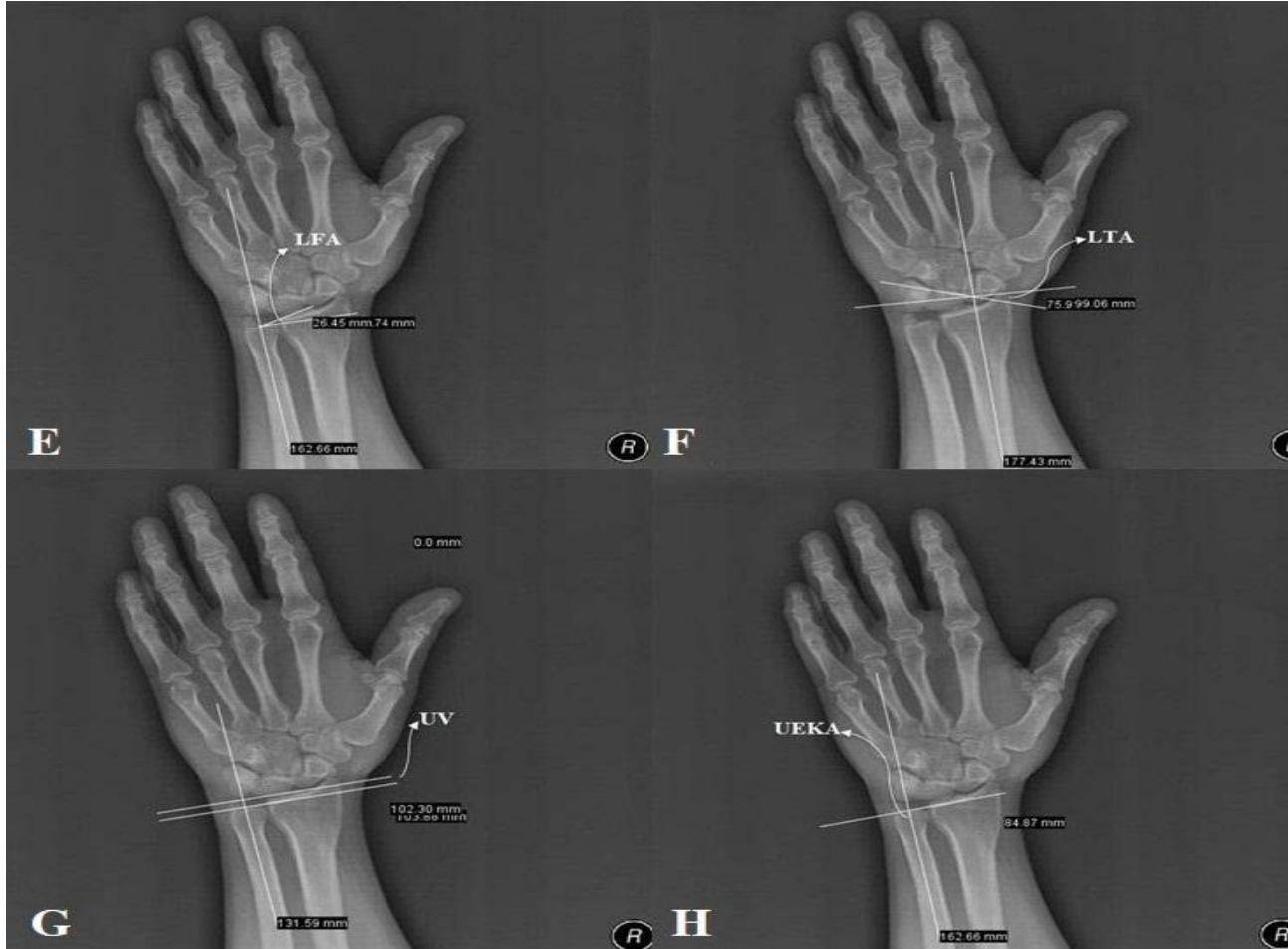
ğundan, radyografik görüntülerden elde edilen el bileği kemiklerine ait anatomik parametreler tanı ve tedavi için oldukça önem taşımaktadır (6). Çalışmamızda, yetişkin bireylere ait el bileği radyografilerinden elde edilen morfometrik ölçümlerin cerrahi yönden incelemeyi ve elde edilen ölçümlerden bilateral el bileği boyutları tahmini için regresyon denklemleri geliştirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup, 2012-2022 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'na başvuran 18-65 yaş arası 100 (50 kadın, 50 erkek) sağlıklı yetişkin bireylere ait 200 radyolojik el görüntüsü (100 sağ, 100 sol) üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya daha önce el ve el bileği bölgesinden herhangi bir cerrahi operasyon geçirmiş, kırık, travma, konjenital anomali ve ölçüm için yetersiz radyografik görüntülere sahip hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamız, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.06.2022/123 sayılı etik kurul onayını almıştır. Radyolojik görüntüleri görüntülemek ve açı ve uzunluk ölçümlerini yapmak için Enlil PACS sistem yazılımı (Eskişehir, Türkiye) kullanıldı. Açı ve mesafe ölçümlerinin detaylı açıklaması tablo 1'de verilmiş, ölçülen açı ve mesafe değerleri şekil 1 ve 2'de gösterilmektedir.



Şekil 1. El bileği radyolojik ölçümler; UYA:Ulnar yerleşim inklınasyon açısı (A), SÇA: Sigmoid çentik açısı (B), RA: Radial inklınasyon açısı (C), SFA: Os scaphoideum faset inklınasyon açısı (D).



Şekil 2. El bileği radyolojik ölçümler; LFA: Os lunatum faset inklinasyon açısı (E), LTA: Os lunatum tilt açısı (F), UV: Ulnar varyans (G), UEKA: Ulnar eksen- ulnar kubbe açısı (H).

Tüm açılar ve mesafeler iki yazar tarafından birbirinden bağımsız olarak iki kez ölçüldü. Güvenilirlik testi için sınıf içi korelasyon katsayıları (%95 güven aralıklı SKK) kullanıldı. Tüm ölçümlerde gözlemci içi güvenilirlik incelendiğinde, her

iki gözlemcide SKK değeri 0.93-0.97 arasında bulunurken, gözlemciler arası güvenilirlikte bu değer 0.91-0.94 arasında bulunmuştur. Tüm ölçümlerin gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenilirliği mükemmeldi (7).

Tablo 1. Radyografik açı ve ölçüm tanımları

Radyografik açı ve ölçümler	Tanımlar
Ulnar yerleşim inklinasyon açısı (UYA) (8)	Ulna'nın uzunlamasına şaftı ile Ulna'nın Radius ile eklem yaptığı yüzeyinden geçen teğet arasında çizilen açıdır.
Radial inklinasyon açısı (RA) (9)	Radius'un karpal yüzeyinin ulnar tarafından processus styloideus radii'nin ucuna kadar olan çizgi ile ulna eksenine dik olan çizgi arasındaki açı.
Ulnar eksen- ulnar kubbe açısı (UEKA) (5)	Ulna eksenine ile ulnar kubbe arasındaki açı
Os lunatum faset inklinasyon açısı (LFA) (9)	Radius'ta os lunatum'un oturduğu çukurluğun sklerotik çizgisi ile Ulna'nın distalinin uzun eksenine dik olan çizgi arasındaki açı.
Os scaphoideum faset inklinasyon açısı (SFA) (4)	Radius'un distal ulnar köşesi sklerotik volar kenarı seviyesinden radius'un uzun eksenine dikme çizilir. Bu çizgi ile radius'un radius distal eklem yüzünde volar kenarda yer alan iki fossa'yı birleştiren ve proc. styloideus'un volar kenarından geçen çizgi arasındaki açı ölçülür.
Ulnar varyans (UV) (4)	Ulna'nın uzun eksenine dik çizgi çizilir. Bu çizgi ile caput ulnae'nin en distal kısmından bu çizgiye çizilen paralel çizgi arasındaki dik uzaklık ölçülür.
Sigmoid çentik açısı (SÇA) (4)	Ulna'nın uzun eksenine boyunca çizilen bir çizgi ile Radius'un incisura ulnaris'inin en proksimal ve distal noktalarını birleştiren bir çizgi arasındaki açı.
Os lunatum tilt açısı (LTA) (9)	Os lunatum'un tabanına çizilen dik bir çizgi ile Radius eksenine arasındaki açı.

İstatistiksel analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile değerlendirildi. Ölçümlerin orta-

lama, standart sapma ile minimum ve maksimum değerlerini elde etmek için tanımlayıcı analiz yapıldı. Normal dağılım gösteren verilerin sağ ve sol el ölçümleri karşılaştırmasında

Bağımlı örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen verilerde ise Wilcoxon testi kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişki korelasyon analizi ile incelendi ve ilişki düzeyinin belirlenmesinde Pearson korelasyon katsayısı ve Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Karşı taraf el bileğinin açı ve ölçümlerinin tahmini etmek için kullanılacak denklemleri oluşturmak için regresyon analizi kullanılmıştır. Karşı taraf el bileği ölçümünün tek değişkenle tahmin edilmesinde tekli regresyon denklemi, farklı değişkenlerin birleştirilmesiyle aşamalı bir yöntemle çoklu regresyon denklemi elde edilmiştir.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil olan 100 kişiye ait 200 radyografik el bileği görüntüsünden elde edilen açı ve uzunluk ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Bireylere ait radyolojik açı (°) ve ölçümlerin (mm) tanımlayıcı istatistikleri

Radyografik açı ve ölçümler	Ortalama±S.S.	Minimum	Maksimum
UYA(°)	7,74±10,41	-16,95	23,40
SÇA(°)	5,59±9,90	-21,50	22,90
RA(°)	21,77±4,02	12,20	29,90
SFA(°)	27,24±4,72	14,00	39,50
LFA(°)	13,96±3,85	5,06	24,80
LTA (°)	19,08±2,70	11,10	26,64
UV (mm)	1,01±1,89	-3,42	4,57
UEKA (°)	89,70±3,14	81,70	97,20

S.S.= Standart sapma

Tablo 3. Radyografik açı (°) ve ölçümlerin (mm) sağ ve sol el arasındaki karşılaştırması

Measurements	Sağ		Sol		t değeri	p değeri
	Mean	S.S.	Mean	S.S.		
UYA (°)	7,90	10,58	7,57	9,88	-1,209	0,227
SÇA (°)	5,65	9,88	5,53	9,97	-0,341	0,733
RA (°)	21,70	4,23	21,85	3,81	-1,093	0,277
SFA (°)	27,26	4,92	27,23	4,54	0,173	0,863
LFA (°)	14,05	3,88	13,87	3,84	1,744	0,084
LTA (°)	19,11	2,75	19,04	2,66	0,706	0,482
UV (mm)	1,04	1,90	0,99	1,89	-0,867	0,386
UEKA (°)	89,82	3,23	89,58	3,05	1,789	0,077

S.S.= Standart Sapma

Radyografik ölçümler sağ ve sol ele göre sınıflandırılmış ve bilateral (sağ ve sol taraf) farklılıklar incelenmiştir (tablo 3). Çalışmada el bileği görüntülerinden elde edilen açı ve uzunluk ölçümlerinin tümünde sağ ve sol el arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

El bileği radyolojik görüntülerinden elde edilen açı ve uzunluk ölçümleri arasındaki korelasyon incelenmiştir (tablo 4). Elde ettiğimiz ölçüm değerlerinin arasındaki istatistiksel olarak anlamlı korelasyon katsayıları 0.139 ile 0.917 arasında değişmektedir. Özellikle RA ile SFA ($r=0.917$, $p < 0.001$) ölçümleri arasında çok güçlü pozitif ilişkiye rastlanmıştır (10).

Tablo 4. El bileği radyolojik ölçümleri arasındaki korelasyon

		UEKA	UV	LTA	LFA	SFA	RA	SÇA	UYA
UYA	r	0,116	0,134	0,055	0,135	^b 0,186*	^b 0,180*	^b 0,728**	1
	P	0,100	0,058	0,441	0,056	0,008	0,011	<0,001	
SÇA	r	0,090	^b 0,151*	0,102	^b 0,201*	^b 0,179*	^b 0,188*	1	
	P	0,206	0,033	0,149	0,004	0,011	0,008		
RA	r	^a 0,139*	^b 0,260**	-0,019	^a 0,719**	^a 0,917**	1		
	P	0,049	<0,001	0,789	<0,001	<0,001			
SFA	r	^a 0,212*	^b 0,231**	-0,029	^a 0,670**	1			
	P	0,003	0,001	0,687	<0,001				
LFA	r	0,106	^b 0,260**	-0,120	1				
	P	0,135	<0,001	0,091					
LTA	r	-0,072	0,068	1					
	P	0,312	0,338						
UV	r	-0,053	1						
	P	0,460							
UEKA	r	1							
	P								

^a Pearson korelasyon analizi, ^b Spearman korelasyon analizi, ** Korelasyon 0,001 düzeyinde önemlidir. * Korelasyon 0,05 düzeyinde önemlidir.

Karşı taraf el bileği ölçümlerinin tahmini için sağ ve sol el bileği ölçüm değerlerinden tekli regresyon denklemleri oluşturulmuş ve tahmini standart hata değerleri, düzeltilmiş R² ve p değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Tekli regresyon denklemlerinin tahmini standart hata değerleri ± 0.971 ile ± 1.855 arasında değişmektedir.

Karşı taraf el bileği ölçümlerinin tahmini için sağ ve sol el bileği ölçüm değerlerinden çoklu regresyon denklemleri oluşturulmuş ve tahmini standart hata değerleri, düzeltilmiş R² ve p değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Çoklu regresyon denklemlerinin tahmini standart hata değerleri ± 0.916 ile ± 1.783 arasında değişmektedir.

Tablo 5. Karşı taraf el bileği açısı (°) ve ölçümlerinin (mm) tahmini için sağ ve sol el bileği ölçümlerinden oluşturulan tekli regresyon denklemleri

Regresyon Denklemleri	\pm TSH	Düzeltilmiş R ²	p
Sağ RA = -1,205 + (1,048 × Sol RA)	1,389	0,892	< 0,001
Sol RA = 3,356 + (0,852 × Sağ RA)	1,253	0,892	< 0,001
Sağ SFA = -0,126 + (1,006 × Sol SFA)	1,855	0,859	< 0,001
Sol SFA = 3,934 + (0,855 × Sağ SFA)	1,710	0,858	< 0,001
Sağ LFA = 0,516 + (0,976 × Sol LFA)	1,036	0,936	< 0,001
Sol LFA = 0,486 + (0,953 × Sağ LFA)	1,023	0,929	< 0,001
Sağ LTA = 0,787 + (0,962 × Sol LTA)	1,002	0,867	< 0,001
Sol LTA = 1,797 + (0,902 × Sağ LTA)	0,971	0,867	< 0,001
Sağ UEKA = 3,620 + (0,962 × Sol UEKA)	1,362	0,822	< 0,001
Sol UEKA = 12,654 + (0,856 × Sağ UEKA)	1,285	0,822	< 0,001

TSH= Tahmini standart hata

Tablo 6. Karşı taraf el bileği açısı (°) ve ölçümlerinin (mm) tahmini için sağ ve sol el bileği ölçümlerinden oluşturulan çoklu regresyon denklemleri

Regresyon Denklemleri	\pm TSH	Düzeltilmiş R ²	p
Sağ SFA = -0,439 + (0,737 × Sol SFA) + (0,350 × Sol RA)	1,783	0,871	< 0,001
Sağ LFA = -1,678 + (0,850 × Sol LFA) + (0,180 × Sol RA)	0,916	0,944	< 0,001
Sol RA = 3,450 + (0,751 × Sağ RA) + (0,150 × Sağ LFA)	1,195	0,902	< 0,001
Sol SFA = 4,036 + (0,772 × Sağ SFA) + (0,152 × Sağ LFA)	1,663	0,866	< 0,001
Sol LFA = 8,254 + (0,961 × Sağ LFA) + (-0,088 × Sağ UEKA)	0,989	0,934	< 0,001

TSH= Tahmini standart hata

Tartışma

El yaralanmaları yaşamı nadiren tehdit eder, ancak bireyin yaşam şeklini bozabileceği için, radyolog ve cerrahın üzerine tanı ve tedavi anlamında büyük yük düşmektedir. Yaralanma mekanizmasının ve görüntüleme bulgularının ayrıntılı değerlendirilmesi, uygun tanı ve etkili tedavi için gereklidir (11). Radius alt uç kırıkları tüm vücut kemik kırıkları içerisinde en sık görülen kırık tipidir. Ancak, günümüzde genç hastalarda meydana gelen yüksek enerjili travmalar sonrası daha kompleks kırıklarla karşılaşılması, konservatif tedavideki yetersizlikleri ortaya çıkarmıştır. Konservatif yöntemlerle elde edilen başarısız klinik ve fonksiyonel sonuçlar, bu kırıkların tedavisinde yeni arayışlar gündeme getirmiştir. Cooney ve ark.'ları radius alt uç kırıklı 565 hasta içinde komplikasyon oranını %31 olarak bildirmişlerdir. Knirk ve Jupiter eklem bütünlüğünün sağlanamaması ve 2 mm'den fazla eklem yüzey düzensizliği olması halinde, posttravmatik artritlik değişikliklerin çok yüksek oranda geliştiğini belirtmişlerdir (12, 13, 14). Çalışmamızda el bileğine ait radyolojik açı ve uzunluk ölçümlerinin ortalama verileri ve bu parametrelerin birbiri ile ilişkilerini inceledik.

Mwaturara ve ark.'larının LFA'nın el bileği radyografik parametrelerinin yanı sıra os lunatum morfolojisi ile nasıl ilişkili

olduğunu analiz ettiği çalışmasında 50 kişiye ait 100 radyografik el bileği görüntüsünü değerlendirmiş ve RA, LFA, SFA, SÇA, UV ve LTA ölçümlerini sırasıyla sağda 26°, 13°, 35°, 4°, 0,9 mm ve 15°, solda ise, 26°, 14°, 35°, 3°, 1,3 mm ve 15° olarak elde etmişlerdir ve bileğin morfometrik özellikleri ile ilişkili olarak LFA'deki varyasyonun öneminin belirsiz olduğunu belirtmişlerdir (4). Schuind ve ark.'ları 120 kişinin el bileğinin posteroanterior röntgenlerinde ölçülen çeşitli açı ve indekslerini elde ettiği çalışmasında UV, RA ve UEKA ölçümlerini -0,9 mm, 23,8° ve 90,2° olarak bulmuşlardır (5). Sagerman ve ark.'ları 100 kişiye ait radyolojik görüntülerde ulnar kısılma sonuçlarını etkileyebilecek eklem yüzeylerinin nispi eğimini belirlemek amacıyla art. radioulnaris distalis'in kemik anatomisini analiz ettiği çalışmasında, UV, SÇA ve UYA ölçümlerini sırasıyla 0,05 mm, 7,7° ve 21° olarak elde etmişler ve art. radioulnaris distalis'in karşılıklı eklem yüzeylerinin birbirine paralel olmadığını gözlemlemişlerdir (8). Kwak ve ar.'larının tek taraflı Kienböck hastalığı olan 91 hastada, hastalıktan etkilenmemiş el bileklerinin spesifik radyolojik parametrelerini tanımlamayı ve bu parametrelerin hastalıkla ilişkisinin derecesini belirlemeyi amaçladığı çalışmasında, RA, LTA, LFA, UV ölçümleri çalışma grubunda sırasıyla; 25,8°, 17,8°, 14,2° ve 0,7 mm iken kontrol grubunda ise; 26,1°, 15°, 14,1° ve 1,3 mm olarak elde edilmiştir. Ayrıca

hastalar ve normal bireyler arasında etkilenmemiş bileklerde farklılıklar olduğunu belirtmişler ve LTA ve UV parametrelerini Kienböck hastalığı ile ilişkilendirmişlerdir (15). Thienpont ve ark.'ları skafolunat disosiasyonu için anatomik risk faktörlerini belirlemek amacıyla yaptığı çalışmada RA, LFA, LTA ve UV ölçümlerini skafolunat disosiasyonu olan hasta grubunda sırasıyla; 20,98°, 10,59°, 18,80° ve -0,55 mm iken kontrol grubunda 23,88°, 13,61°, 17,68° ve -0,42 mm olarak elde etmişlerdir (9). Garcia-Elias ve ark.'ları 60 katılımcıya ait el bileği radyolojik görüntülerinde RA, SÇA ve UV ölçümlerini sırasıyla 22,1°, 6,7° ve 0,2 mm olarak bulmuşlardır (16).

Yoshida ve ark.'nın 51 kadavraya ait 91 el bileği eklemi üzerinde art. radioulnaris distalis'in morfolojik ölçümlerini incelemiş ve bu çalışmada UYA, SÇA, RA ve UV ölçümlerini sırasıyla; 22,4°, 2,9°, 27,9°, 0,57 mm olarak elde etmişlerdir (17). İranlıları normal bireylere ait el bileği radyografileri üzerinde çalışma yapan Jafari ve ark., RA ve UV ölçümlerini sırasıyla; 25° ve 0,99 mm olarak bulmuşlardır (18).

Mohammed Ali, sağlıklı Mısırlılarda el bileğinin radyografik ölçümlerinin normal verilerini kadın ve erkeklerde orta ve ileri yaş gruplarına ayırarak incelediği çalışmasında RA ve UV ölçümlerini sırasıyla; orta yaş grubunda erkeklerde; 27° ve 0,42 mm, kadınlarda; 24° ve 0,40 mm, ileri yaş grubunda ise erkeklerde; 27,2° ve 0,40 mm, kadınlarda; 25° ve 0,39 mm olarak elde etmiştir (19). Feipel ve ark. ise 80 el bileği radyografisini incelemiş ve ortalama RA ölçümünü 25°, UV ölçümünü ise -0,3 mm olarak elde etmişlerdir (21). Türk popülasyonundaki el bileği radyografilerinde ölçülen parametrelerin normal sınırlarını belirlemeyi amaçlayan Yalçın ve Polat'ın çalışmasında, RA, LFA ve UV ölçümlerinin ortalama değerlerini sırasıyla; 24,14°, 10,85° ve -0,08 mm olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise UYA, SÇA, RA, SFA, LFA, LTA, UEKA ve UV ölçümlerinin ortalama değerleri sırasıyla; 7,74°, 5,59°, 21,77°, 27,24°, 13,96°, 19,08°, 89,70° ve 1,01 mm olarak elde edilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz verileri literatürle karşılaştırdığımızda; UYA ve RA ölçüm değerlerinin literatüre oranla daha düşük, LTA ölçümünün ise daha yüksek olduğunu gözlemledik. Ayrıca SÇA ölçümüne baktığımızda Garcia-Elias ve ark. ile Sagerman ve ark.'nın elde ettiği ölçümlerden düşük iken diğer çalışmalardan daha yüksek olduğu görülmüştür. UV ve LFA ölçümlerini incelediğimizde, verilerimizin Kwak ve ark. ile mwaturura ve ark.'nın elde ettiği değerlere yakın diğerlerinden ise yüksek olduğu gözlenmiştir.

Farklı toplumlar üzerinde yapılan çalışmalarda ölçümlerin bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla farklılıklarının nedenleri; genetik, örneklem sayısı, bilateral ölçümlerin göz ardı edilmesi, cinsiyet, yaş ve beslenme gibi birçok faktör olabilir.

Çalışmamızda, el bileğindeki sağ ve sol taraf arasındaki tüm ölçümlerin simetrik olduğu ve iki taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Ayrıca art. radioulnaris distalis'in eklem yüzlerine ait UYA ve SÇA ($r=0.728$, $p < 0.001$) ölçümlerinin pozitif yönde güçlü düzeyde

birbiri ile ilişkisi olduğu gözlenmiştir. Elde ettiğimiz regresyon denklemlerinin düzeltilmiş R^2 değerlerinin oldukça yüksek, tahmini standart hata değerlerinin ise oldukça düşük olması başarılı tahmin sonuçları vereceğini göstermektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda, sağ ve sol (bilateral) el bileği ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ve yeterli simetri bulunmasından dolayı el bileğinin rekonstrüktif cerrahisinde kontralateral bilek radyografilerinin şablon olarak kullanılması yönünden oluşturduğumuz regresyon denklemlerinin başarılı bir şekilde kullanılabilceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışma sonuçlarımızın, özellikle el bileği bölgesinin osteometrik özelliklerinin ve el bileği kemiklerinin açılal yerleşimlerinin bilinmesi açısından cerrahi işlem sırasında ve sonrasında olası komplikasyonları önleme noktasında rehber olacağını düşünmekteyiz.

Etik onam: Çalışmamız, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.06.2022/123 sayılı etik kurul onayını almıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: A.K.A., F.B., M.G.B.

Literatür Tarama: A.K.A., M.G.B.

Tasarım: A.K.A., F.B., M.G.B.

Veri toplama: A.K.A., F.B.

Analiz ve yorum: A.K.A., F.B., M.G.B.

Makale yazımı: A.K.A., F.B., M.G.B.

Eleştirel incelenmesi: M.G.B.

Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Yok



Kaynaklar

1. Thomas AG, Mam MK, John B, George K. Pattern of hand injuries. Indian Pediatr. 1998;35:763-765.
2. McLean JM, Bain GI, Watts AC, Mooney LT, Turner PC, Moss M. Imaging recognition of morphological variants at the mid-carpal joint. J. Hand Surg. Am. 2009;34(6):1044-1055.
3. Welling RD, Jacobson JA, Jamadar DA, Chong S, Caoili EM, Jebson PJ. MDCT and radiography of wrist fractures: radiographic sensitivity and fracture patterns. AJR Am. J. Roentgenol. 2008;190(1):10-16.
4. Mwatutura T, Cloutier FC, Daneshvar P. Analysis of radiographic relationship between distal radius, ulna, and lunate. J. Wrist Surg. 2019;8(05):374-379.
5. Schuind FA, Linscheid RL, An KN, Chao EY. A normal data base of posteroanterior roentgenographic measurements of the wrist. JBJS. 1992;74(9):1418-1429.
6. Hyams E, Yazaki N, Nakamura R, Nakao E, Watanabe K. Radiographic morphology of the ulnar head. Hand Surg. 2004;9(02):175-180.
7. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. J. Chiropr. Med. 2016;15(2):155-163.
8. Sagerman SD, Zogby RG, Palmer AK, Werner FW, Fortino MD. Relative articular inclination of the distal radioulnar joint: a radiographic study. J. hand surg. Am. 1995;20(4):597-601.
9. Thienpont E, Mulier T, De Smet L. Radiographic analysis of anatomic risk factors for scapholunate dissociation. Acta Orthop. Belg. 2003;69(3):246-251.
10. Chan YH. Biostatistics 104: correlational analysis. Singapore Med. J. 2003;44(12):614-619.
11. Sanal HT. El ve el bileği kemik doku yaralanmaları: nedenler,

- işgücü kaybı. *Gulhane Med. J.* 2006;48(4):215-217.
12. Cooney WP 3d, Dobyns JH, Linscheid RL. Complications of Colles' fractures. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1980;62:613-619.
 13. Knirk JL, Jupiter JB. Intra-articular fractures of the distal end of the radius in young adults. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1986;68:647-659.
 14. Ozkan M, Yaldiz K, Bacakoglu A, Ekin A, Ozcan C. Soft tissue injuries in intra-articular fractures of the distal end of the radius and their effects on wrist function. *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* 2004;35(1):21-27.
 15. Kwak SH, Lee KH, Kang SB, Lee HJ, Baek GH. Radiological characteristics of Kienböck's disease in the Korean population. *J. Orthop. Surg.* 2017;25(1),1-8.
 16. Garcia-Elias M, Pitagoras T, Gilabert-Senar A. Relationship between joint laxity and radio-ulno-carpal joint morphology. *J. Hand Surg.* 2003;28(2):158-162.
 17. Yoshida R, Beppu M, Ishii S, Hirata K. Anatomical study of the distal radioulnar joint: degenerative changes and morphological measurement. *Hand Surg.* 1999;4(02):109-115.
 18. Jafari D, Taheri H, Shariatzade H, Mazhar FN, Jalili A, Ghahramani M. Radiographic indices in one hundred fifty normal Iranian wrists. *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2012;26(3):132-139.
 19. Mohammed Ali MH A normal data-base of posteroanterior radiographic measurements of the wrist in healthy Egyptians. *Surg. Radiol. Anat.* 2009;31(9):665-674.
 20. Feipel V, Rinnen D, Rooze M. Postero-anterior radiography of the wrist normal database of carpal measurements. *Surg. Radiol. Anat.* 1998;20(3):221-226.
 21. Yalçın A, Polat A. Evaluation of Radiographic Measurements of the Wrist in the Turkish Population. *J. Surg. Med.* 2022;6:36-42.

Mandibular Gömülü Üçüncü Molar Diş Pozisyonlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Mandibular Impacted Third Molar Tooth Positions

Muhammet Bahattin BİNGÜL¹ , Mahmut TANKUŞ² 

¹ Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

² Şanlıurfa Ağız Diş Sağlığı Hastanesi, Ortodonti Kliniği, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Bu çalışmada Şanlıurfa bölgesinde yaşayan bireylerin mandibular gömülü üçüncü molar diş pozisyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Bu retrospektif çalışmada; 2017 ve 2020 yılları arasında Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ne, çeşitli sebeplerle başvuran 1096 hastanın (469 kadın, 627 erkek) panoramik radyografileri incelenmiştir. Dişlerin gömülülük durumu Winter ve Pell- Gregory sınıflandırmasına göre değerlendirilmiştir. Hastanın yaş ve cinsiyeti ile birlikte; dişlerin gömülü kalma oranları, lokalizasyonları, gömülülük seviyelerinin cinsiyete ve yaşa göre dağılımları kaydedilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada 1096 hastanın 2192 tane mandibular üçüncü molar dişi incelenmiştir. Cinsiyete göre dağılım incelendiğinde %42,79'u erkek ve %57,21'i ise kadındır. Cinsiyet ile mandibular üçüncü molar konumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Mandibular üçüncü molar dişlerin %60,81'i vertikal, %21,3'ü mezioangular, %9,03'ü horizontal, %0,09'u distoangular, %0,14'ü bukkolingual pozisyonundadır. Mandibular üçüncü molar sürme seviyesi bakımından incelendiğinde ise %61,82 oranında A, %9,76 oranında B, %20,48 oranında C seviyesindedir. Cinsiyet ile mandibular üçüncü molar sürme seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Mandibular üçüncü molar dişler gömülü oldukları zaman çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu yüzden bu dişlerin konumunun değerlendirilmesi önemli bir konudur.

Anahtar Kelimeler: Mandibular üçüncü molar, Gömülülük, Prevelans.

Abstract

Background: In this study, it was aimed to evaluate the mandibular impacted third molar tooth positions of individuals living in the Şanlıurfa region.

Materials and Methods: In this retrospective study, Panoramic radiographs of 1096 patients (469 women, 627 men) who applied to the Faculty of Dentistry of Harran University for various reasons between 2017 and 2020 were examined. The impaction status of the teeth was evaluated according to the Winter and Pell-Gregory classification. Along with the patient's age and gender, The rates of impacted teeth, their localization, and the distribution of impaction levels according to gender and age were recorded.

Results: In this study, 2192 mandibular third molar teeth of 1096 patients were examined. When the distribution by gender is examined, 42.79% are male and 57.21% were female. There was a statistically significant relationship between gender and mandibular third molar position ($p<0.05$). Of the mandibular third molars, 60.81% were vertical, 21.3% mesioangular, 9.03% horizontal, 0.09% distoangular, 0.14% buccolingual. When the mandibular third molar eruption level was examined, it was 61.82% A, 9.76% B, and 20.48% C level. No statistically significant relationship was found between gender and mandibular third molar eruption level ($p>0.05$).

Conclusions: Mandibular third molars can lead to various complications when impacted. Therefore, the evaluation of the position of these teeth is an important issue.

Key Words: Mandibular third molar, Impaction, Prevelans

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Muhammet Bahattin BİNGÜL
Harran Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim
Dalı,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: bahattinbingul@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 05.07.2022

Kabul tarihi / Accepted: 03.08.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1140654

Giriş

Ağız kavitesinde öngörülen zamanda sürmeyen dişler gömülü dişler olarak adlandırılır (1). Mandibula üçüncü molarların çoğunlukla gömülü kalma nedeni en son süren diş olmasından ötürüdür. Bu dişlerin gömülü kalma nedenlerini mandibular büyümede gerilik, diş arkının distalize olması ve mineralizasyonun geç olması olarak sıralayabiliriz. Bütün gömülü dişler içerisinde en çok gömülü kalan dişler üçüncü molar dişlerdir (2). Bu nedenle mandibular gömülü üçüncü molar dişlerin pozisyonlarının değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Üçüncü molar dişlerin gömülü kalma insidansı ve sürme yaşının toplumlara ve ırklara göre değişmesinin nedenleri çenelerin gelişiminin, fasyal büyümenin ve diş boyutlarının farklılık göstermesidir (3,4). Üçüncü molarların gömülü kalmaları birtakım sonuçlara sebebiyet vermektedir. Komşu dişte rezorpsiyon, odontojenik kistler, perikoronitis, osteomyelitis bunlardan birkaçıdır. Bu nedenle üçüncü molar diş çekimleri oral maksillofasiyal cerrahide en sıklıkla yapılan işlemlerdendir (1). Üçüncü molar dişlerin pozisyonları, çeşitli anomalileri ve farklı kanal varyasyonlarından dolayı tedavileri güçtür. Çekim ya da tedavi işlemleri uygulanacaksa hastanın yaşı, sistemik durumu ve oral hijyeni göz önünde bulundurulmalıdır (5,6).

Panoramik röntgenler gömülü üçüncü molarların gömülülük durumunu ve meydana getirdikleri komplikasyonları değerlendirmek için diş hekimliğinde sıklıkla kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. Ayrıca konik ışınli bilgisayarlı tomografilere göre daha az ekspozür süresi ve daha az radyasyon dozu bu görüntülemenin avantajlarından (7). Gömülü üçüncü molarların değerlendirilmesinde, panoramik röntgenlerin bazı sınırlamaları olmasına rağmen çoğu araştırmacı tarafından tercih edilmiştir (8,9).

Bu çalışmada Şanlıurfa bölgesinde yaşayan bireylerin mandibular gömülü üçüncü molar diş pozisyonlarının durumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde yapılan bu çalışmaya, Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 09/11/2020 tarihli ve HRU/20.19.07 sayılı etik kurul kararı ile onam alınmıştır.

Bu retrospektif çalışmada, Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na 2017-2020 yılları arasında başvurmuş 1096 hastanın çeşitli sebeplerden dolayı alınmış panoramik radyografileri incelenmiştir. Panoramik röntgenler Vatech PCH-2500 Dijital Panoramik Görüntüleme Sistemi (Gyeonggi-do, Güney Kore 65-90 kVp ve 10 mA'da 2,8 mm toplam alüminyum filtreleme) vasıtasıyla oluşturulmuştur. Röntgenler değerlendirilirken en az bir tane gömülü veya sürmüş olmasının yanısıra mandibular üçüncü molar dişe sahip olmasına dikkat edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen üçüncü molar dişlerin kriterlerini; kök gelişiminin bitmiş olması, ilgili dişin yer aldığı çenede eksik dişin olmaması ve radyografilerin net olması şeklinde sıralayabiliriz.

Herediter bozukluğu olan, sendromu olan, rezorpsiyon varlığı, kist veya tümör gibi patolojileri gösteren radyografiler, kök gelişimi devam eden ya da başka bir sebeple üçüncü molar harici diş eksikliği bulunan hastalara ait veriler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Dişlerin gömülülük durumu değerlendirilirken Winter sınıflaması kullanılmıştır.

Bu sınıflamaya göre;

- Vertikal gömülülük; 100 ile -100,
- Mezioangular gömülülük; 110 ile 790,
- Horizontal gömülülük; 800 ile 1000,
- Distoangular gömülülük; -110 ile -790,
- Diğer; 1110 ile -800
- Bukko-lingual gömülülük,

Diğer olarak adlandırılan grupta mezio- invert, disto-invert ve disto-horizontal gömülü dişler yer almaktadır.

Gömülü alt üçüncü azı dişlerinin oklüzal düzleme göre derinliği Pell ve Gregory sınıflandırmasına göre değerlendirilmiştir. Buna göre;

Seviye A: Tamamen sürmüştür,

Seviye B: Kemikte az sürmüş, mine- sement birleşimi kemik altındadır,

Seviye C: Kemik seviyesinin tamamen altındadır.

İstatiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS V 21 paket programı ile analiz edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılımdan gelme durumları araştırılırken birim sayıları nedeniyle Shapiro Wilk's analizinden yararlanılmıştır. Gruplar arasındaki farklılıklar incelenirken değişkenlerin normal dağılımdan gelmemesi durumunda grup sayıları nedeniyle Kruskal Wallis-H Testinden yararlanılmıştır. Nominal değişkenlerin grupları arasındaki ilişkiler incelenirken Ki-Kare analizi uygulanmıştır. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kabul edilmiş olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir ilişkinin olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir.

Bulgular

Bu çalışmada 1096 hastanın panoramik röntgeni değerlendirilmiştir. 2192 tane mandibular üçüncü molar dişi incelenmiştir. Bu hastalardan erkek olanların sayısı 469 iken, kadın olanların sayısı 627 idi. Cinsiyete göre dağılım incelendiğinde %42,79'u erkek ve %57,21'i ise kadındır (Şekil 1, Tablo 1).



Şekil 1. Cinsiyete Göre Dağılım

Tablo 1. Değişkenlere İlişkin Frekans Dağılımı

		n	%
Cinsiyet	Erkek	469	42,79
	Kadın	627	57,21
	Toplam	1096	100
Mandibular 3. Molar Konumu	Vertikal	1333	60,81
	Mezioangular	467	21,3
	Horizontal	198	9,03
	Distoangular	2	0,09
	Bukkolingual	3	0,14
	Diğer	15	0,68
	Yok	174	7,94
	Toplam	2192	100
Mandibular 3. Molar Sürme Seviyesi	A	1355	61,82
	B	214	9,76
	C	449	20,48
	Yok	174	7,94
	Toplam	2192	100

Mandibular üçüncü molar konumu bakımından değerlendirildiğinde %60,81 oranında vertikal, %21,3 oranında ise mezioangular pozisyonundadır. Mandibular üçüncü molar sürme seviyesi bakımından incelendiğinde ise %61,82 oranında A, %20,48 oranında C seviyesindedir (Tablo 1). Cinsiyet ile mandibular üçüncü molar konumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$). Erkeklerin %61,09'u ve kadınların %60,61'inin mandibular üçüncü molar konumu vertikaldir. Erkeklerin %0,21'inin mandibular üçüncü molar konumu distoangular iken, kadınlarda bu pozisyonda bulunan dişe rastlanılmamıştır. Kadınların %0,24'ünün mandibular üçüncü molar konumu bukkolingual iken, erkeklerde bu pozisyonda bulunan dişe rastlanılmamıştır (Tablo 2).

Cinsiyet ile mandibular üçüncü molar sürme seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Yaş değerleri bakımından mandibular üçüncü molar konumu arasında gözlem sayısı yetersiz olduğu için analizi yapılamamaktadır (Tablo 3a).

Yaş değerleri bakımından mandibular üçüncü molar sürme seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Mandibular üçüncü molar sürme seviyesi B olanların yaşı diğer sürme seviyelerine göre; mandibular üçüncü molar sürme seviyesi B olanların yaşı ise mandibular üçüncü molar dişine sahip olmayanlara ve A seviyesine göre anlamlı derecede düşüktür (Tablo 3b).

Tablo 2. Cinsiyet ile Değişkenler Arasındaki İlişkiye Dair Analiz

		Cinsiyet						Ki Kare Testi	
		Erkek		Kadın		Toplam		Ki Kare	p
		n	%	n	%	n	%		
Mandibular 3. Molar Konumu	Vertikal	573	61,09	760	60,61	1333	60,81	*	0,003
	Mezioangular	184	19,62	283	22,57	467	21,3		
	Horizontal	102	10,87	96	7,66	198	9,03		
	Distoangular	2	0,21	0	0	2	0,09		
	Bukkolingual	0	0	3	0,24	3	0,14		
	Diğer	10	1,07	5	0,4	15	0,68		
	Yok	67	7,14	107	8,53	174	7,94		
	Toplam	938	100	1254	100	2192	100		
Mandibular 3. Molar Sürme Seviyesi	A	583	62,15	772	61,56	1355	61,82	*	0,593
	B	97	10,34	117	9,33	214	9,76		
	C	191	20,36	258	20,57	449	20,48		
	Yok	67	7,14	107	8,53	174	7,94		
	Toplam	938	100	1254	100	2192	100		

Tablo 3a. Yaş Değerleri Bakımından Değişken Grupları Arasındaki Farklılıklar

		Yaş					
		n	Mean	Median	Min	Max	SD
Mandibular 3. Molar Konumu	Vertikal	1333	32,4	29	12	86	12,76
	Mezioangular	467	27,59	24	10	64	10,48
	Horizontal	198	28,54	26	16	74	8,93
	Distoangular	2	35	35	34	36	1,41
	Bukkolingual	3	21,67	21	19	25	3,06
	Diğer	15	26,53	21	15	49	11,16
	Yok	174	34,07	31	17	76	12,14
	Toplam	2192	31,1	28	10	86	12,13

Tablo 3b. Yaş Değerleri Bakımından Değişken Grupları Arasındaki Farklılıklar

		Yaş						Kruskal Wallis H Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	SD	Mean Rank	H	p
Mandibular 3. Molar Sürme Seviyesi	A	1355	32,86	30	12	86	12,56	1195,32	160,104	0,001
	B	214	24,88	23	14	54	7,45	748,71		
	C	449	27,63	24	10	66	10,77	891,59		
	Yok	174	34,07	31	17	76	12,14	1283,48		
	Toplam	2192	31,1	28	10	86	12,13	B-C B-A B-Yok C-A C-Yok		

Tartışma

Üçüncü molar dişlerin çeşitli komplikasyonlara neden olabileceği bilinmektedir. Bu yüzden bu dişlerin gömülülük durumu ve sürme seviyesinin kesin olarak belirlenmesi gerekmektedir. Ayrıca bu dişlerin tedavi protokolünün belirlenmesi ileride oluşabilecek olumsuz tablolara karşılaşmamak için gereklidir (10).

Winter ve Pell-Gregory sınıflandırmaları, üçüncü molar dişlerinin konumlarını ve sürme seviyelerini değerlendirmek için kullanılan genel kabul görmüş yöntemlerdir (11). Bu çalışmada, panoramik radyograflar ile mandibular üçüncü molarların durumlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Ventä I ve arkadaşlarının 293 panoramik radyografiyi değerlendirdikleri çalışmalarında, üçüncü molar dişlerin %23'lük oranla gömülü kaldığını ve gömüklük oranının maksilla ve mandibulada benzer olduğunu rapor etmişlerdir (12). Türk toplumunda 17-36 yaş aralığındaki bireylerde üçüncü molar dişlerin değerlendirildiği bir çalışmada ise, mandibular üçüncü molar dişlerin tam gömülü kalma oranı %13 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada tam ya da yarı gömülü üçüncü molar dişlerin toplam oranı ise %67 olarak belirtilmiştir (13). Bütün dişler arasında mandibular üçüncü molar dişlerin en yüksek oranda gömülü kaldıklarını bildiren literatürde birçok çalışma bulunmaktadır (1,14,15). Literatür incelendiğinde üçüncü molar dişlerin gömülü kalma oranının % 16,7 ile % 68,6 arasında değiştiği söylenebilir (16). Çalışmamızda da mandibular üçüncü molar dişlerin gömülü kalma oranı %20,48 olarak bu bilgi ile uyumlu bulunmuştur.

Bu çalışmada gömülü üçüncü molarların pozisyonları değerlendirildiğinde en sık vertikal pozisyonla karşılaşılmıştır.

Bu bulgu Almendros-Marques ve arkadaşlarının, Batanieh ve arkadaşlarının ve Hugoson ve arkadaşlarının bulgularıyla paralellik göstermektedir (17,18,19). Ancak Goyal ve arkadaşları gibi gömülü üçüncü molarları en sık mezioangular bulan araştırmacılar da bulunmaktadır (20).

Hassan'ın, Pell ve Gregory sınıflamasına göre değerlendirildiği gömülülük seviyesi çalışmasında; mandibulada en yaygın seviyenin, seviye C olduğu rapor edilmiştir (21). Ancak çalışmamızda seviye A, en çok karşılaştığımız pozisyonudur. Buna karşın seviye A' nın en çok olduğunu destekleyen çalışmalar da mevcuttur (17,22,23). Ayrıca bunların aksine Kanada ve İspanya'da yapılan bazı çalışmalar seviye B'nin ilk sırada olduğunu rapor etmişlerdir (17,24). Üçüncü molarların konum ve sürme seviyesindeki bu farklılıklar; ırk, hasta seçim kriterleri ve çalışma popülasyonuna bağlı olabilir. Ayrıca ilginç bir biçimde Richardson ve arkadaşları, ve Ventä ve arkadaşları, gelişim sırasında sürekli pozisyon değişiklikleri nedeniyle üçüncü molar dişlerin 20 yaşından önce sürmesini veya gömülü kalmasını tahmin etmenin yanlış olacağını öne sürmüşlerdir (25,26).

Geçmişte yapılan bazı çalışmalar; cinsiyetler arasında gömülü diş dağılımında bir farklılıktan bahsedilmemiştir (2,27,28). Dural ve arkadaşları ise gömülü diş görülme sıklığını kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğunu rapor etmiştir (29). Ancak Tuğsel ve arkadaşları ise cinsiyetler arasında fark bulamamıştır. Bu çalışmanın sonuçları da Tuğsel

ve arkadaşlarının bulunduğu sonuçla uyumlu şekildedir ve mandibula üçüncü molar dişlerin gömülülük durumu ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (2). Ancak cinsiyet ile mandibular üçüncü molar konumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

Yapılan bu çalışmada yaş değerleri bakımından mandibular üçüncü molar sürme seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Mandibular üçüncü molar sürme seviyesi B olanların yaş değeri diğer sürme seviyelerine göre; mandibular üçüncü molar sürme seviyesi B olanların yaş değeri ise mandibular üçüncü molar sürme seviyesi olmayanlara ve A seviyesine göre anlamlı derecede düşüktür. Kruger ve arkadaşları ile Venta ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda gömülü üçüncü molar dişlerinin pozisyonlarının zaman içerisinde değiştirdiklerini rapor etmişlerdir (30,31). Semptom vermeyen gömülü üçüncü molar dişlerin sürme seviyesinin zamanla değişmesinin bu oranların değişmesine yol açtığı savunulabilir. Ayrıca bu oranların değişmesini gömülü üçüncü molar dişlerin meydana getirdiği komplikasyonlardan dolayı çekilmesine de bağlanabilir.

Sonuç

Yapmış olduğumuz çalışmada, incelenen popülasyonda gömülü üçüncü molar dişlerin gömülülük durumu ve sürme seviyeleri literatürle uyumlu bulunmuştur. Mandibular üçüncü molar dişler gömülü oldukları zaman çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu yüzden bu dişlerin konunun değerlendirilmesi önemli bir konudur.

Etik onam: Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde yapılan bu çalışmaya, Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 09/11/2020 tarihli ve HRU/20.19.07 sayılı etik kurul kararı ile onam alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: M.B.B.

Literatür Tarama: M.B.B.

Tasarım: M.T.

Veri toplama: M.B.B.

Analiz ve yorum: M.T.

Makale yazımı: M.B.B.

Eleştirel incelenmesi: M.T.

Çıkar Çatışması: YOK

Finansal Destek: YOK

Kaynaklar

1. Ozan F, Yeler H, Yeler D. Mandibular gömülü daimi kanin diş ile ilişkili süpernumerer diş ve kompaund odontoma: Vaka raporu. Atatürk Üniv Dis Hek Fak Derg 2005;15:61-4.
2. Tuğsel Z, Kandemir S, Küçüker F. Üniversite öğrencilerinde üçüncü molarların gömüklük durumlarının değerlendirilmesi. Cumhuriyet Üniv. Diş Hek. Fak. Dergisi. 2001;4: 102-5.
3. Quek SL, Tay CK, Tay KH, Toh SL, Lim KC. Pattern of third molar impaction in a Singapore Chinese population: a retrospective radiographic survey. Int J Oral Maxillofac Surg. 2003;32:548-52.
4. Celikoglu M, Miloglu Ö, Kamak H, Kazancı F, Oztek Ö, Ceylan İ. Erzurum ve çevresinde yaşayan ve yaşları 12-25 arasında

- değişen bireylerde gömülü diş sıklığının retrospektif olarak incelenmesi. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2009; 2:72-5.
5. Özeç İ, Hergüner Siso Ş, Taşdemir U, Ezirganlı Ş, Göktoğa G. Prevalence and factors affecting the formation of second molar distal caries in a Turkish population. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2009; 38: 1279-82.
6. Sağlam AA, Tüzüm MS. Clinical and radiologic investigation of the incidence, complications, and suitable removal times for fully impacted teeth in the Turkish population. Quintessence Int. 2003;34(1):53-9.
7. Flygare L, Ohman A. Preoperative imaging procedures for lower wisdom teeth removal. Clin Oral Investig. 2008; 12: 291-302.
8. Polat HB, Ozan F, Kara I, Ozdemir H, Ay S. Prevalence of commonly found pathoses associated with mandibular impacted third molars based on panoramic radiographs in Turkish population. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008;105(6): 41-7.
9. Gomes AC, Vasconcelos BC, Silva ED, Caldas Ade F Jr, Pita Neto IC. Sensitivity and specificity of pantomography to predict inferior alveolar nerve damage during extraction of impacted lower third molars. J Oral Maxillofac Surg. 2008; 66: 256-59.
10. Zafersoy S, Çelik I, Gungor K, Erten Can H. Clinical and radiographical evaluation of mandibular and maxillary third molars. T Klin J Dental Sci. 2002; 8:75-9.
11. Demirel O, Akbulut A. Evaluation of the relationship between gonial angle and impacted mandibular third molar teeth. Anatomical Science International. 2020; 95:134-42.
12. Ventä I, Kylätie E, Hiltunen K. Pathology related to third molars in the elderly persons. Clin Oral Investig. 2015; 19: 1785-89.
13. Etöz M, Şekerci AE, Şişman Y. Türk Toplumunda üçüncü molar dişlerin retrospektif radyografik analizi. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg. 2011; 21: 170-74.
14. Mollaoglu N, Çetiner S, Güngör K. Patterns of third molar impaction in a group of volunteers in Turkey. Clin Oral Invest 2002;6:109-13.
15. Yazıcı S, Kökden A, Tank A. Gömülü dişler üzerine retrospektif bir çalışma. Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hek. Fak Derg. 2002;5:46-51.
16. Hashemipour MA, Tahmasbi-Arashlow M, Fahimi- Hanzaei F. Incidence of impacted mandibular and maxillary third molars: a radiographic study in a Southeast Iran population. Med Oral Patol. Oral Cir Bucal. 2013;18:140-5.
17. Almendros-Marqués N, Berini-Aytés L, Gay- Escoda C: Influence of lower third molar position on the incidence of preoperative complications. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2006;102:725-32.
18. Bataineh AB, Albashaireh ZS, Hazza'a AM: The surgical removal of mandibular third molars: a study in decision making. Quintessence Int. 2002; 33: 613-17.
19. Hugoson A, Kugelberg CF: The prevalence of third molars in a Swedish population. An epidemiological study. Community Dent Health. 1988; 5: 121-38.
20. Goyal S, Verma P, Raj SS. Radiographic evaluation of the status of third molars in Sriganganagar population – A digital panoramic study. Malays J Med Sci. 2016; 23(6): 103-12.
21. Hassan AH: Pattern of third molar impaction in a Saudi population. Clin Cosmet Investig Dent. 2010; 2:109-13.
22. Obiechina AE, Arotiba JT, Fasola AO: Third molar impaction: evaluation of the symptoms and pattern of impaction of

- mandibular third molar teeth in Nigerians. *Odontostomatol Trop* 2001; 24: 22–25.
23. Monaco G, Montevecchi M, Bonetti GA, et al: Reliability of panoramic radiography in evaluating the topographic relationship between the mandibular canal and impacted third molars. *J Am Dent Assoc.* 2004; 135:312–18.
 24. Blondeau F, Nach GD: Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors. *J Can Dent Assoc.* 2007; 73: 325.
 25. Richardson M: Changes in lower third molar position in the young adult. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1992; 102: 320–27.
 26. Ventä I, Murtomaa H, Turtola L, et al: Assessing the eruption of lower third molars on the basis of radiographic features. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1991; 29: 259–62.
 27. Kramer RM, Williams AC. The incidence of impacted teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1970; 237-41.
 28. Schersten E, Lysell L, Rohlin M. Prevalence of impacted third molars in dental students. *Swed. Dent. J.* 1989;13:7 – 13.
 29. Dural S, Avcı N, Karabıyıköğlü T. Gömük dişlerin görülme sıklığı, çenelere göre dağılımları ve gömülü kalma nedenleri. *Sağ Bil Arş Derg.* 1996; 7 (16) :127-33.
 30. Kruger E, Thomson WM, Konthansinghe P. Third molar outcomes from age 18 to 26 : Findings from a population - based Zealand longitudinal study. *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2001;92:150-5.
 31. Venta I, Turtola L, Ylipaavalniemi P. Radiographic follow-up of impacted third molars from age 20 to 32 years. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001;30:54-7.

Piriformis Sendromu ve Uyku Kalitesi ile Cinsel Yaşam Arasındaki İlişki

Piriformis Syndrome and Sleep Quality Relationship between Sexual Life

Özkan YÜKSELMİŞ¹ , Süleyman DÖNMEZDİL²

¹Dağkapı Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Diyarbakır, TÜRKİYE.

²Mardin Artuklu Üniversitesi, Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü, Mardin, TÜRKİYE.

Öz.

Amaç: Bu çalışmayı yaparken klinik pratikte siyatikalji ayırıcı tanısında sıklıkla gözden kaçırılan piriformis sendromunun önemini vurgulamak ve aynı zamanda bireylerde uyku kalitesine ve cinsel yaşama nasıl etkisi olduğunu araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Yaşları 25-55 arasındaki 50 hasta çalışmayı tamamladı. Aynı tarihlerde başvuran ve demografik özellikleri benzer 50 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. Katılımcılara PMS tanı kriterleri, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Arizona Cinsel Yaşam Ölçeği uygulandı. Katılımcılar aydınlatılmış odam formunu imzaladıktan sonra muayeneye alındı. Muayene, deneyimli hekimler tarafından piriformis sendromuna bağlı ağrının varlığını doğrulamak amacıyla yapıldı. Muayene sırasında elektromiyografik ve radyolojik incelemelerden yararlandı. Katılımcıların yaş, cinsiyet, medeni hal, meslek, öğrenim durumu, boy kilo gibi demografik özellikleri kaydedildi.

Bulgular: Piriformis sendromu olan hastalarda uyku kalitesi PUKİ skoru kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir. Cinsiyet, lisans medeni durumu göre ayrılan gruplar arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Cinsel tatmin ile uyku kalitesi arasında zayıf bir ilişki olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Piriformis sendromu olan hastalarda uyku kalitesi bozulmaktadır. Uyku kalitesi ile cinsel tatmin arasında zayıf bir ilişki vardır.

Anahtar Kelimeler: Piriformis sendromu, Uyku kalitesi, Cinsel yaşam

Abstract

Background: In this study, it was aimed to emphasize the importance of Piriformis Syndrome which is often overlooked in the differential diagnosis of sciatica in clinical practice and also investigated how it affects sleep quality and sexual life in individuals.

Materials and Methods: Fifty patients aged 25-55 completed the study. Fifty healthy individuals had similar demographic characteristics who applied on the same dates were taken as the control group. PMS diagnostic criteria, Pittsburgh Sleep Quality Index and Arizona Sexual Experience Scale were applied to the participants. Participants were examined after signing the informed consent form performed by medical specialists to confirm the presence of pain related to Piriformis Syndrome. Electromyographic and radiological examinations were used during the examination. Demographic characteristics of the participants such as age, gender, marital status, occupation, education level, height and weight were recorded.

Results: PSQI score of sleep quality in patients with Piriformis Syndrome was significantly higher than the control group. It was observed that there was no significant difference between the groups regardless of gender, level of education and marital status. There was a weak correlation between sexual satisfaction and sleep quality.

Conclusions: ep quality deteriorates in patients with Piriformis Syndrome. There is a weak relationship between sleep quality and sexual satisfaction.

Keywords: Piriformis Syndrome, Sleep quality, Sexual life

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Özkan YÜKSELMİŞ

Dağkapı Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Diyarbakır, TÜRKİYE.

E-mail: ozkanyukselmiş@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 22.02.2022

Kabul tarihi / Accepted: 27.05.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1077203

Giriş

Piriformis sendromu (PS), siyatik sinirin piriformis kası tarafından tuzaklanmasıyla oluşan, kalça ağrısı, siyatikalji veya her ikisine birlikte neden olan klinik durumu ifade eder (1). Siyatikalji nedenlerinden birisinin piriformis kası olabileceği ilk defa 1928 yılında Yeoman tarafından bildirilmiştir (2).

Bu klinik için literatürde “derin gluteal sendrom” ve “pelvik çıkış sendromu” gibi birçok eş anlamlı terim kullanılmaktadır (3).

Yapılan çalışmalarda piriformis sendromunun siyatikalji sebeplerinin %5-6’sını oluşturduğu görülmüştür (4). Piriformis sendromu kadınlarda erkeklerin altı katı daha sık olarak görülmektedir (5). Bunun sebebi olasılıkla kadınlardaki quadriceps femoris kasının erkeklere oranla daha geniş açılı seyretmesi olarak açıklanmaktadır (6).

Piriformis sendromu vakalarının çoğu orta yaşlı insanlarda raporlanmıştır (7).

Piriformis sendromu etyolojisinde birçok faktör yer alabilir. Bunlar; gluteal travma, anatomik varyasyon, miyofasyal tetik nokta, laminektomi, piriformis kasında abse, miyozit, bursit, gluteal bölgeye yapılan enjeksiyon, femoral protez, piriformis kasında miyozitis ossifikans, klippel-Trenaunay Sendromu olarak örneklendirilebilir (3).

En sık görülen bulgusu piriformis kası lokalizasyonuna uyan ağrıdır. Oturmakla hastanın şikayetleri artabilir. Ağrı ve parestezi; hareket ve kalçanın internal rotasyonu ile gluteal bölge ve uyluk arka yüzüne doğru yayılır (8).

Freiberg testi (hasta supin pozisyondayken ekstansiyondaki kalçanın pasif iç rotasyonu ile ağrı oluşması), Pace bulgusu (kalçanın dirençli abduksiyon ve dış rotasyonu ile ağrı oluşması), fleksiyon-adduksiyon-internal rotasyonda ağrı (FADİR), Lasague belirtisi (kalça 90 derece fleksiyonda diz ekstansiyonda iken piriformis kası bölgesinde ağrı olması) tanıda sık kullanılan özel testlerdir (4).

Tanıda elektronöromyografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (8).

Uyku, içeriden veya dışarıdan kaynaklanan uyaranlar ile bilinçli döneme dönülebilen fizyolojik bir bilinçsizlik dönemidir (9). Uyku kalitesi uykunun verimliliği olarak açıklanmaktadır. Uyku kalitesini değerlendirmek için belirli ölçütler kullanılabilir. Bunlar subjektif uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, alışılmış uyku davranışı, uyku sorunları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyon bozukluğu bileşenlerinden oluşmaktadır (10).

Uyku kalitesinin kötü olması kişinin fiziksel durumunu, iş performansını, hayat kalitesini ve psikolojisini kötü etkileyebilir (11). Piriformis sendromu olan hastalarda uyurken ağrıların şiddetlendiği ve buna bağlı olarak uyku bozuklukları, sabah ağrısı ve sabah tutukluğunun arttığı gösterilmiştir (12).

Normal cinsel işlevler, cinsel davranışın evreleri arasında geçişte zorluk yaşanmaması olarak tariflenir. Cinsel işlevsellik hayat kalitesini gösteren önemli bir parametredir. Sağlıklı cinsel işlevsellik, cinsel davranış esnasında ağrı ya da rahatsızlık yaşanmamasıdır (13).

Cinsel işlev bozuklukları, cinsel istekte ve cinsellikle alakalı psikofizyolojik değişimlerdeki bozukluklarla karakterizedir (14). Piriformis sendromuna sahip bazı kadın hastaların cinsel aktivite sırasında ağrı şikayetiyle başvurduğu görülmüştür (7).

Bu çalışmayı yaparken klinik pratikte siyatikalji ayırıcı tanısında sıklıkla gözden kaçırılan piriformis sendromunun önemini vurgulamak ve aynı zamanda bireylerde uyku kalitesini ve cinsel yaşamı nasıl etkilediğini araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Piriformis Sendromlu Hastalarda Uyku Kalitesi ve Cinsel Fonksiyon Bozuklukları” adlı çalışmanın etik olarak gerçekleştirildiğine dair Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından 10.12.2021 sayı no:902 etik kural onay belgesi alınmıştır.

Araştırmaya Eylül 2021 – Şubat 2022 tarihleri arasında Fiziksel tıp ve rehabilitasyon polikliniğimize başvuran piriformis sendromlu hastalar dahil edildi.

Bu çalışma kesitsel olarak planlandı. Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi Etik kurulundan onay alındı. Hastalara ve kontrol grubuna aydınlatılmış onam formu imzalandı ve bir nüshası kendilerine verildi. Katılımcılar aydınlatılmış odam formunu imzaladıktan sonra muayeneye alındı. Muayene, deneyimli hekimler tarafından piriformis sendromuna bağlı ağrının varlığını doğrulamak amacıyla yapıldı. Muayene sırasında elektromiyografik ve radyolojik incelemelerden yararlandı. Katılımcıların yaş, cinsiyet, medeni hal, meslek, öğrenim durumu, boy kilo gibi demografik özellikleri kaydedildi.

Araştırmaya 18 yaş ve üzeri kişiler dahil oldu. En az 3 aydan beri piriformis sendromu sebebiyle ağrıları devam eden hastalar çalışmaya katıldı. Araştırmaya dahil edilme kriterleri, kalçadan başlayan ipsilateral olarak siyatikaljiye dayalı olarak belirlenmiştir. Var olan ağrının gün boyunca dalgalanması ve egzersizle kötüleşmesi gerekir. Hasta, ağrının hiç olmadığı zamanları da tecrübe edebilir.

Lumbar radikular kompresyonu olanlar, lumbar disk herniyasyonu olanlar, koksopatili kişiler, inflamatuvar ya da mekanik sakroiliak problemi olanlar ve her türlü infeksiyon veya tümör ile ilişkili pelvik ağrısı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Benzer şekilde daha öncesinde piriformis sendromu olup da tedavi edilen kişiler çalışmaya dahil edilememiştir. Hasta grubunda, hastalığın süresi, nsai kullanıp kullanmama, ortez kullanıp kullanmama gibi kriterlere bakılmadı.

Yaşları 25-55 arasındaki 50 hasta çalışmayı tamamladı. Aynı tarihlerde başvuran ve demografik özellikleri benzer 50 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı.

Katılımcıların 57’si (%57) kadın, 43’ü (%43) erkektir. Vaka grubunda 29 kadın, 21 erkek var iken, kontrol grubunda 28 kadın, 22 erkek bulunmaktadır. Vaka grubunun yaş ortalaması 34,92, standart sapması 9,71; kontrol grubunun yaş ortalaması 32,56, standart sapması 8,49 olarak ölçülmüştür.

Vaka grubunun %66'sı evli iken, kontrol grubunun %72'si evlidir. Vaka grubundaki 22 kişi lisans mezunu iken, kontrol grubundaki 27 kişi lisans mezunudur. Katılımcılara PMS tanı kriterleri, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) ve ACYÖ uygulandı.

2.1 Piriformis Sendromu Tanısı

Tanı için piriformis sendromunun klinik prezentasyonlarına göre hazırlanmış 12 soruluk bir test kullanır. Her soru bir puana eşdeğerdir. Total skor, 0 ila 12 puan arasında değişir. Total skor, 8 veya 8'den fazla ise kişi, piriformis sendromlu olarak kabul edilir. Eğer total skor 6 ila 8 arasındaysa kişinin piriformis sendromlu olma ihtimali düşüktür. Total skor 6'nın altındaysa kişi piriformis sendromlu olarak değerlendirilmez. 310 kişinin katıldığı araştırmada (250 kişi vaka; 60 kişi kontrol), piriformis sendromlu hastaların 241'i (%96,4) testten 8 ve üzeri, 9'u ise 6 ila 8 arasında puan almıştır. Kontrol grubunun hepsi ise 6'nın altında puan almıştır (15).

2.2 Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ), uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendirmek amacıyla Bussye ve arkadaşları tarafından 1988 yılında geliştirilen testtir. 7 bileşen altında 19 bağımsız maddeden oluşur. Kişi, sorulara geçirdiği son bir ayı düşünerek kendi kendine cevap verir. 7 bileşenden alınan toplam puan, PUKİ puanını belirler.

PUKİ ile subjektif uyku kalitesi, uyku latansı (gecikmesi), uyku süresi, alışılmış uyku verimliliği ve uyku bozukluğu değerlendirilir. Bileşenlerden bazıları tek maddeden, bazıları ise birden fazla maddeden oluşur. Her madde 0-3 arasında değerlendirilir. Toplam puan 0 ila 21 arasında değişir (10). Toplam puanın 5 ve üzeri olması kötü uyku kalitesini gösterir (16).

2.3 Cinsel Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Arizona Cinsel Yaşam Ölçeği (ACYÖ), Dr. Cynthia McGahuey tarafından 1997 yılında geliştirilmiştir. Cinsel dürtü, uyarılma, vajinal lubrikasyon/penis ereksiyonu, orgazm olma ve orgazmdan haz alma seviyelerini ölçen 5 soruluk bir skaladır. 5 ila 30 arasında bir değer alır. Total skor 19 veya 19'dan fazla olması seksüel disfonksiyon göstergesidir (17).

2.4 İstatistik Analiz

Hesaplamalar SPSS 18 (SPSS, Chicago, Ill., USA) ile yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov test ile değerlendirildi. Gruplararası karşılaştırmalar verilerin normal dağılıma uygunluğuna göre independent-samples t-test veya Mann whitney - U test ile yapıldı.

Oransal değişkenler arasındaki fark Ki- kare testi ile hesaplandı. Uyku kalitesi ile, hastalık aktivitesi arasındaki ilişkisine Spearman korelasyon analizi ile bakıldı. $p < 0.05$ ile 95% güven aralığı istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular

Araştırmaya 50 vaka 50 kontrol olmak üzere 100 kişi katılmıştır. Katılımcıların %43'ü (43) kadın, %57'si (57) erkektir. Vaka ve kontrol gruplarına göre cinsiyet ve yaş dağılımı tablo 1'de paylaşılmıştır.

Tablo 1. Vaka ve Kontrol Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı

		Cinsiyet		Toplam
		Kadın	Erkek	
Grup	Vaka	29 (58,0%)	21 (42,0%)	50 (100,0%)
	Kontrol	28 (56,0%)	22 (44,0%)	50 (100,0%)
Toplam		57 (57,0%)	43 (43,0%)	100 (100,0%)

Vaka grubunun cinsiyet dağılımı incelendiğinde katılımcıların %42'si erkek, %58'i kadındır. Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı incelendiğinde katılımcıların %44'ü erkek, %56'sı kadındır. Katılımcıların yaş ortalaması 33,7, standart sapması 9,1 olarak hesaplanmıştır. Vaka grubunun yaş ortalaması 34,9, standart sapması 1,3 olarak bulunmuştur. Kontrol yaş ortalaması 32,5, standart sapması 8,4 olarak hesaplanmıştır. Katılımcıların %69'u evli, %31'i bekadır. Katılımcıların %49'unun lisansı var iken %51'inin lisansı yoktur.

Araştırmaya dahil olan bütün katılımcılardan elde edilen PMS skor puan ortalaması 6,3, standart sapması 3,5 olarak hesaplanmıştır. Vaka grubu ve kontrol grubu arasında PMS skor puanları arasında anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek için yürütülecek testin belirlenmesi amacıyla yürütülen Kolmogorov-Smirnov testi sonucunda verilerin normal dağılmadığı görülmüştür ($p < ,05$). Yapılan analize ilişkin veriler tablo 2'de paylaşılmıştır.

Vaka grubu ve kontrol grubu arasında PMS skor puanları arasında anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek amacıyla yürütülen Mann Whitney U testi sonucunda gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($U=143,500$, $p < ,001$). Sıralar ortalamaları incelendiğinde vaka grubunun kontrol grubundan daha yüksek PMS skoruna sahip olduğu görülmüştür.

Vaka grubu ve kontrol grubu arasında PMS sonucu dağılımında anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek amacıyla ki kare analizi yürütülmüştür (Tablo 3).

Tablo 2. Vaka Grubu ve Kontrol Grubu Arasında PMS Skor Puanlarını İncelemek Amacıyla Yürütülen Mann Whitney U Testi

Grup		n	Sıralar Ortalaması	Sıralar Toplamı	Mann-Whitney U	Z	P
PMS Skor	Vaka	50	72,63	3631,50	143,500	-7,657	0,000
	Kontrol	50	28,37	1418,50			
	Toplam	100					

Tablo 3. Vaka ve Kontrol Grubu Arasında PMS Sonucu Dağılımında Anlamlı Bir İlişki Olup Olmadığını İncelemek Amacıyla Yürütülen Ki Kare Analizi

		PMS Sonuç			Toplam
		Normal	Mild	Severe	
Grup	Vaka	0 0,0%	11 22,0%	39 78,0%	50 100,0%
	Kontrol	38 76,0%	7 14,0%	5 10,0%	50 100,0%
Toplam		38 38,0%	18 18,0%	44 44,0%	100 100,0%
		Value	df	P	
Pearson Chi-Square		65,162	2	0,000	

Vaka grubu ve kontrol grubu arasında PMS sonucu dağılımında anlamlı bir ilişki olup olmadığını incelemek amacıyla yürütülen ki kare analizi sonucunda gruplar arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur ($X^2=65,162$, $p<,001$). Dağılımlar incelendiğinde vaka grubunun PMS skorunun en çok severe düzeyinde (%78) olduğu, normal düzeyde hiç vaka bulunmadığı görülürken, kontrol grubu vakalarının çoğunluğu (%76) normal düzeyde yığılma göstermiştir.

Araştırmaya dahil olan bütün katılımcılardan elde edilen Puki puan ortalamasının 8,4, standart sapması 6,2 olduğu bulunmuştur. Vaka grubu ve kontrol grubu arasında Puki puanları arasında anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek

için yürütülecek testin belirlenmesi amacıyla yürütülen Kolmogorov-Smirnov testi sonucunda verilerin normal dağılımı olduğu görülmüştür ($p<,05$). Yapılan analize ilişkin veriler tablo 4'te paylaşılmıştır.

Vaka grubu ve kontrol grubu arasında Puki puanları arasında anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek amacıyla yürütülen Mann Whitney U testi sonucunda gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($U=439,500$, $p<,001$). Sıralar ortalamaları incelendiğinde vaka grubunun kontrol grubundan daha yüksek Puki skoruna sahip olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4. Vaka Grubu ve Kontrol Grubu Arasında Puki Puanları Arasında Anlamlı Bir Fark Olup Olmadığını İncelemek Amacıyla Yürütülen Mann Whitney U Testi

Grup	n	Sıralar Ortalaması	Sıralar Toplamı	Mann-Whitney U	Z	P	
Puki	Vaka	50	66,71	3335,50	439,500	-5,602	0,000
	Kontrol	50	34,29	1714,50			
	Toplam	100					

Araştırmaya katılan bütün katılımcıların ACYÖ puanı 10,8 standart sapması 4,4 olarak hesaplanmıştır. Vaka grubu ve kontrol grubu arasında ACYÖ puanları arasında anlamlı bir

fark olup olmadığını incelemek için yürütülecek testin belirlenmesi amacıyla yürütülen Kolmogorov-Smirnov testi sonucunda verilerin normal dağılımadığı görülmüştür ($p<,05$). Yapılan analize ilişkin veriler tablo 5'te paylaşılmıştır.

Tablo 5. Vaka Grubu ve Kontrol Grubu Arasında ACYÖ Puanlarını İncelemek Amacıyla Yürütülen Mann Whitney U Testi

Grup	n	Sıralar Ortalaması	Sıralar Toplamı	Mann-Whitney U	Z	P	
ACYÖ	Vaka	50	75,20	3760,00	15,000	-8,541	0,000
	Kontrol	50	25,80	1290,00			
	Toplam	100					

Vaka grubu ve kontrol grubu arasında ACYÖ puanlarında anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek amacıyla yürütülen Mann Whitney U testi sonucunda gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($U=15,000$, $p<,001$). Sıralar ortalamaları incelendiğinde vaka grubunun kontrol grubundan daha yüksek ACYÖ puanına sahip olduğu görülmüştür.

Katılımcıların PMS, Puki ve ACYÖ puanı arasında anlamlı ilişki olup olmadığını incelemek amacıyla Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. Analiz sonuçları tablo 6'da görülmektedir. PMS skor puanı, Puki puanı ve ACYÖ puanları arasında anlamlı ilişki olup olmadığını incelemek amacıyla yürütülen Pearson korelasyon analizi sonucunda PMS skor puanı ile; Puki

puanı arasında pozitif yönde yüksek düzeyde ($r=725$, $p<,001$), ACYÖ puanı arasında pozitif yönde orta düzeyde ($r=574$, $p<,001$) anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur. Puki puanı ile ACYÖ puanı arasında ise pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ($r=,374$, $p<,001$).

Yaş grupları arasında PMS skor, Puki ve ACYÖ puanları arasında anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek için yürütülecek testin belirlenmesi amacıyla yürütülen Kolmogorov-Smirnov testi sonucunda verilerin normaldağılımadığı görülmüştür ($p<,05$). Yapılan analize ilişkin veriler tablo 7'de paylaşılmıştır.

Tablo 6. PMS, Puki ve ACYÖ Puanlarına İlişkin Pearson Korelasyon Analizi

PMS Skor	Pearson Korelasyon	PMS Skor	Puki	ACYÖ
		1	,725**	,574**
	p		,000	,000
	N	100	100	100
Puki	Pearson Korelasyon	,725**	1	,374**
	p	,000		,000
	N	100	100	100
ACYÖ	Pearson Korelasyon	,574**	,374**	1
	p	,000	,000	
	N	100	100	100

** 0.01

Tablo 7. Yaş Göre PMS skor, Puki ve ACYÖ Puanını İncelemek Amacıyla Yürütülen Kruskal Wallis H Testi

Yaş	n	Sıralar Ortalaması	Kruskal-Wallis H	df	p	
PMS Skor	20-30	39	50,41	9,374	2	0,009
	31-40	33	40,12			
	41-50	28	62,86			
	Toplam	100				
Puki	20-30	39	48,27	9,850	2	0,007
	31-40	33	41,42			
	41-50	28	64,30			
	Toplam	100				
ACYÖ	20-30	39	50,87	1,708	2	0,426
	31-40	33	45,82			
	41-50	28	55,50			
	Toplam	100				

Yaş grupları arasında PMS skor, Puki ve ACYÖ puanlarında anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek amacıyla yürütülen Kruskal Wallis H testi sonucunda ACYÖ puanında ($H=1,708$, $p>,05$) gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken, PMS skor ($H=9,374$, $p<,05$) ve Puki ($H=9,850$, $p<,05$) puanlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Sıralar ortalaması incelendiğinde en yüksek PMS skor puanı 41-51 yaş grubunda, en düşük ise 31-40 yaş grubunda olduğu görülmekle beraber doğrusal bir yükseliş olmadığı dikkat çekmiştir. Benzer şekilde puki puanında da en yüksek puanı 41-51

yaş grubunda, en düşük 31-40 yaş grubunda olduğu görülmüş ve doğrusal bir yükseliş olmadığı dikkat çekmiştir. Cinsiyete göre PMS skor Puki ve ACYÖ puanları arasında anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek için yürütülecek testin belirlenmesi amacıyla yürütülen Kolmogorov-Smirnov testi sonucunda verilerin normal dağılmadığı görülmüştür ($p<,05$). Yapılan analize ilişkin veriler tablo 8'de paylaşılmıştır.

Tablo 8. Cinsiyete Göre PMS skor Puki ve ACYÖ Puanını İncelemek Amacıyla Yürütülen Mann Whitney U Testi

Cinsiyet	n	Sıralar Ortalaması	Sıralar Toplamı	Mann-Whitney U	Z	P
PMS Skor	Kadın	57	53,56	3053,00	1051,000	-1,220
	Erkek	43	46,44	1997,00		
	Toplam	100				
Puki	Kadın	57	54,52	3107,50	996,500	-1,599
	Erkek	43	45,17	1942,50		
	Toplam	100				
ACYÖ	Kadın	57	48,52	2765,50	1112,500	-0,789
	Erkek	43	53,13	2284,50		
	Toplam	100				

Yapılan Mann Whitney U analizi sonucuna göre PMS skor ($U=1051,000$, $p>,05$), Puki ($U=996,500$, $p>,05$), ACYÖ ($U=1112,500$, $p>,05$) puanlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Medeni hale göre PMS skor Puki ve ACYÖ puanları arasında anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek için yürütülecek testin belirlenmesi amacıyla yürütülen Kolmogorov-Smirnov testi sonucunda verilerin normal dağılmadığı görülmüştür ($p<,05$). Yapılan analize ilişkin veriler tablo 9'de paylaşılmıştır.

Mann Whitney U analizi sonucunda göre PMS skor ($U=1027,000$, $p>,05$), Puki ($U=977,000$, $p>,05$), ACYÖ ($U=924,000$, $p>,05$) puanlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Lisansa göre PMS skor Puki ve ACYÖ puanları arasında anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek için yürütülecek testin belirlenmesi amacıyla yürütülen Kolmogorov-Smirnov testi sonucunda verilerin normal dağılmadığı görülmüştür ($p<,05$). Yapılan analize ilişkin veriler tablo 10'da paylaşılmıştır.

Yapılan Mann Whitney U analizi sonucuna göre PMS skor (U=1213,000, p>,05), Puki (U=1138,500, p>,05), ACYÖ (U=976,000, p>,05) puanlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 9. Medeni Hale Göre PMS skor Puki ve ACYÖ Puanını İncelemek Amacıyla Yürütülen Mann Whitney U Testi

Medeni Hal	n	Sıralar Ortalaması	Sıralar Toplamı	Mann-Whitney U	Z	P	
PMS Skor	Bekar	31	51,87	1608,00	1027,000	-0,318	0,751
	Evli	69	49,88	3442,00			
	Toplam	100					
Puki	Bekar	31	53,48	1658,00	977,000	-0,691	0,489
	Evli	69	49,16	3392,00			
	Toplam	100					
ACYÖ	Bekar	31	55,19	1711,00	924,000	-1,088	0,277
	Evli	69	48,39	3339,00			
	Toplam	100					

Tablo 10. Lisansa Göre PMS skor Puki ve ACYÖ Puanını İncelemek Amacıyla Yürütülen Mann Whitney U Testi

Lisans	n	Sıralar Ortalaması	Sıralar Toplamı	Mann-Whitney U	Z	P	
PMS Skor	Var	49	51,24	2511,00	1213,000	-0,253	0,801
	Yok	51	49,78	2539,00			
	Toplam	100					
Puki	Var	49	52,77	2585,50	1138,500	-0,767	0,443
	Yok	51	48,32	2464,50			
	Toplam	100					
ACYÖ	Var	49	44,92	2201,00	976,000	-1,892	0,059
	Yok	51	55,86	2849,00			
	Toplam	100					

Tartışma

Piriformis sendromu (PS), piriformis kaslarında (PK) siyatik sinirlere olan baskıları nezdinde meydana gelen siyatik sinir nöropatisi olarak kabul görmektedir (18). Piriformis kaslarında siyatiki tuzaklama hali uyku kalitesini ciddi oranda etkileyen nedenlerin başında gelmektedir.

Çoğunlukla çok zor olmayan ama tedavisi yapıldığında da yaşam kalitesini bir nebze arttıran tanidir. Piriformis sendromu ayrıca kişilerde bel ağrısı meydana getirmesinden ötürü, bel bölgesinde ve bacak kaslarında ağrılar tutulmalar yaşayacaktır. Siyatik hattınca da ciddi ağrılı noktalar olmaktadır. Siyatik sinirin piriformis kası tarafından tuzaklanması sonucu kalça ve bacak ağrısı, uyluk arkasına nadiren de bacak ve ayağa yayılan dizestezi görülmekte ve uyku kaliteleri cinsel yaşam kaliteleri ciddi oranda da etkilenmekte olduğu ortaya konulmuştur Casazza (19). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise, vaka grubu kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek pms skoruna sahip olmakla birlikte, pms sonuç puan dağılımına bakıldığında da vaka grubunun sonuçları ağır (sevire) düzeye yığılma göstermişken, kontrol grubu normal düzeye yığılma göstermiştir. Vaka grubunun Puki puanı, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Vaka grubu katılımcılarının uyku kalitesinin daha kötü olduğu görülmektedir.

Ketenci ve ark.'nın (20) tarafından yapılan çalışmada ise 1120 hastaya yapmış oldukları çalışmada ise yaş ortalaması 38.92±1.69 yıl olarak bulunmuştur Ketenci (20), yapmış olduğumuz çalışmaya bakıldığında da, vaka grubunun yaş ortalaması 34,9, standart sapması 1,3 olarak bulunmuştur.

Kontrol yaş ortalaması 32,5, standart sapması 8,4 olarak hesaplanmıştır.

Karan (21) tarafından yapılan çalışmada, PS kadınlarda erkeklere oranla daha sık olduğu görülmüşken, yapmış olduğumuz çalışmada ise cinsiyet, lisans, medeni duruma göre gruplar arasında puanlarda anlamlı fark olmadığı bulunmuştur.

Ayrıca yine yapılan bu çalışmada (21), kadınlardaki oranın yüksek olma sebebi olarak da biyomekanik açıklaması, kadınlarda pelvis içindeki quadriseps femoris kasının erkeklere oranla daha geniş açılı olmasından kaynaklandığı ortaya konulmuştur. Çalışmada genel manada diğer klinik patolojik durumlarla karışması nedeniyle sağlıklı bir epidemiyolojik bilgi verilememiştir.

Kozanoğlu, Evcik ve Sonel (22) tarafından yapılan çalışmada, piriformis sendromundan kaynaklı alt gruplarda ağrı şiddeti, kendine bakım, kaldırma-taşıma, yürüyüş, oturma, ayakta durma, uyku, cinsel yaşam, yolculuk ve sosyal hayatı sorgulamaktadır. Çalışma genelinde de, toplam skor arttıkça özür-lülük düzeyi de artmaktadır. Genel olarak literatürdeki çoğu çalışma bu durumu desteklemektedir. Vaka grubunun ACYÖ puanı kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Vaka grubunun cinsel tatmininin kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmektedir. PMS skorunun yükselmesiyle uyku kalitesinin düşüşü arasında yüksek bir ilişki vardır. PMS skorunun yükselmesiyle cinsel tatminin düşüşü arasında orta düzeyde bir ilişki vardır. Uyku kalitesi ve cinsel tatmin arasında ise zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur. 31-40 yaş grubu diğer yaş gruplarına göre daha düşük Puki ve PMS skoruna sahiptir.

Etik onam: Piriformis Sendromlu Hastalarda Uyku Kalitesi ve Cinsel Fonksiyon Bozuklukları" adlı çalışmanın etik olarak gerçekleştirildiğine dair Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından 10.12.2021 sayı no:902 etik kural onay belgesi alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: Ö.Y, S.D.

Literatür Tarama: Ö.Y, S.D.

Tasarım: Ö.Y, S.D.

Veri toplama: Ö.Y, S.D.

Analiz ve yorum: Ö.Y, S.D.

Makale yazımı: Ö.Y, S.D.

Eleştirel incelenmesi: Ö.Y, S.D.

Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Yok

Kaynaklar

- Hopayian K, Danielyan A. Four symptoms define the piriformis syndrome: an updated systematic review of its clinical features. 2018;28(2):155-164. doi: 10.1007/s00590-017-2031-8.
- Yeoman W. The relation of arthritis of the sacro-iliac joint to sciatica, with an analysis of 100 cases. Lancet. 1928;212(5492):1119-1123.
- Hopayian K. Sciatica in the community--not always disc herniation. Int J Clin Pract. 1999 Apr-May;53(3):197-8.
- Jankovic D, Peng P, van Zundert A. Brief review: piriformis syndrome: etiology, diagnosis, and management. Can J Anaesth. 2013;60(10):1003-12. doi: 10.1007/s12630-013-0009-5.
- Benson ER, Schutzer SF. Posttraumatic piriformis syndrome: diagnosis and results of operative treatment. J Bone Joint Surg Am. 1999;81(7):941-9.
- Boyajian-O'Neill LA, McClain RL, Coleman MK, Thomas PP. Diagnosis and management of piriformis syndrome: an osteopathic approach. 2008;108(11):657-64. doi: 10.7556/jaoa.2008.108.11.657.
- Boyajian-O'Neill LA, McClain RL, Coleman MK, Thomas PP. Diagnosis and management of piriformis syndrome: an osteopathic approach. J Am Osteopath Assoc. 2008;108(11):657-64.
- Çelik EC, Cansever T, Kabataş S, Ilgaz Ö, Yılmaz C, Caner H. An overview to the piriformis syndrome. Türk Nöroşirürji Dergisi, 2010;20(1):30-35
- Carskadon, M.A., & Dement, W.C. (2011). Monitoring and staging human sleep. In M.H. Kryger, T. Roth, & W.C. Dement (Eds.), Principles and practice of sleep medicine, 5th edition, (pp 16-26). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989;28(2):193-213.
- Örsal Ö, Eren KÖ, Duru P. Examination of Factors Affecting the Sleep Quality of Psychiatry Patients Through Structural Equation Model. J Psychiatric Nurs 2019;10(1):55-64
- Kumar AP, Agarwal N. Piriformis Syndrome: A Case Report. Int J Physiother Res. 2017 April;5(2):1926-1929
- Suschinsky KD, Huberman JS, Maunder L, Brotto LA, Hollenstein T, Chivers ML. The Relationship Between Sexual Functioning and Sexual Concordance in Women. J Sex Marital Ther. 2019;45(3):230-246. doi: 10.1080/0092623X.2018.1518881.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994:493-522.
- Michel F, Decavel P, Toussiro E, Tatu L, Aleton E, Monnier G, Garbuio P, Parratte B. Piriformis muscle syndrome: diagnostic criteria and treatment of a monocentric series of 250 patients. Ann Phys Rehabil Med. 2013;56(5):371-83.
- Jennings JR, Muldoon MF, Hall M, Buysse DJ, Manuck SB. Self-reported sleep quality is associated with the metabolic syndrome. Sleep. 2007;30(2):219-23.
- McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PL, McKnight KM, Manber R. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. J Sex Marital Ther. 2000;26(1):25-40.
- Boyajian-O'Neill LA, McClain RL, Coleman MK, Thomas PP. Diagnosis and management of piriformis syndrome: an osteopathic approach. J Am Osteopath Assoc. 2008;108(11):657-64.
- Casazza BA, Young JL, Rossner KK: Musculoskeletal Disorders of the Lower Limbs. In: Braddom RL, eds. Physical Medicine and Rehabilitation. 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1996:818-853
- Ketenci A, Yıldız E, Müslümanoğlu L, Arıkan E, Durmuş B, Filiz M. Kronik mekanik bel ağrılı 1120 hastanın özellikleri. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, 1998;1(1):60-64.
- Karan A. Bel ağrılarında değerlendirme ve izleme. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, 1998;1(1):21-37
- Kozanoğlu ME, Emirkeser A, Arpel T, Güzel R, Göncü K. Bel ağrılı olgularda fonksiyonel kısıtlılık ile sonuç ilişkisinin değerlendirilmesi. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 1998;1(2):36-40.

SARS-CoV-2 PCR Pozitif Hastalarda Bakteriyel Enfeksiyonlar ve Antibiyotik Direnci

Bacterial Infections and Antibiotic Resistance Rates in SARS-CoV-2 PCR Positive Patients

Fatma ERDEM¹, Nevzat ÜNAL², Mehmet BANKİR³

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, TÜRKİYE

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Bu çalışmada Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan COVID-19 hastalarından alınan endotrakeal aspirat (ETA), kan ve kateter örneklerinden izole edilen bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi amaçlandı.

Materyal ve metod: Nisan 2020 ile 31 Mart 2021 tarihleri arasında RT-PCR testi pozitif olarak tespit edilen 254 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan gönderilen kan, kateter ve solunum yolu kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılık test sonuçları mikrobiyoloji laboratuvarı veri tabanından retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: 254 COVID-19 RT-PCR pozitif hastadan alınan klinik örneklerde 433 bakteri üremesi saptandı. Bakteriyel etkenler arasında, *Acinetobacter baumannii* (%25,17; n =109), ardından *Escherichia coli* (%5,54 n =24) ve *Klebsiella pneumoniae* (%5,31; n =23) en yaygın patojenler olarak tespit edildi. *A. baumannii* için imipenem, meropenem direnç oranı sırasıyla %86,8 ve %85,9 bulunurken, *K. pneumoniae* ve *E. coli* için ertapenem ve meropenem direnç oranları sırasıyla için %83,3, %75, *E.coli* için %12,5, %4,1 bulundu. Bu çalışmada, 21 *Staphylococcus aureus* suşunun 15'i MRSA (Meticiline dirençli *S.aureus*) (%71,4) olarak bulundu.

Sonuç: COVID-19 hastalarında gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması direnç gelişiminin önlenmesi ve kültür duyarlılığının artması için kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: SARS CoV-2, Covid 19, Rt Pcr, İkincil Bakteriyel Enfeksiyon, Antibiyotik Drenci

Abstract

Background: In this study, it was aimed to determine the distribution and antibiotic resistance rates of bacteria isolated from endotracheal aspirate (ETA), blood and catheter samples taken from COVID-19 patients admitted Adana City Training and Research Hospital.

Materials and Methods: Between April 1, 2020 and March 31, 2021, 254 patients PCR positive patients were included in the study. Blood, catheter and respiratory tract culture growths and antibiotic susceptibility test results were retrospectively analyzed from the microbiology laboratory database.

Results: 433 bacterial growths were detected in clinical samples taken from 254 COVID-19 PCR positive patients. Among the bacterial agents, *Acinetobacter baumannii* (25.17%; n =109) was the most common pathogens, followed by *Escherichia coli* (5.54% n =24) and *Klebsiella pneumoniae* (5.31%; n =23). While imipenem and meropenem resistance rates for *A. baumannii* were 86.8% and 85.9%, ertapenem and meropenem resistance rates for *K. pneumoniae* and *E. coli* were 83.3%, 75%, and 12.5% , 4,1%, respectively. In this study, 15 of 21 *S.aureus* strains were found to be MRSA (Methicillin-resistant *S.aureus*) (71,4%).

Conclusions: Avoiding unnecessary antibiotic use in COVID-19 patients is critical to prevent resistance development and increase culture sensitivity.

Key Words: SARS CoV-2, Covid 19, Rt Pcr, Secondary Bacterial Infection, Antibiotic Resistance

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Fatma ERDEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Eskişehir, TÜRKİYE

E-mail: dr.akfatma@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 11.07.2022

Kabul tarihi / Accepted: 01.08.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1141758

Giriş

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2), zarflı pozitif polariteli, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. İlk kez 2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan eyaletinde tespit edilen SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 hastalığı hızla yayılarak yaklaşık iki yıl süren pandemiye neden olmuştur. Solunum yolu viral hastalıklarının önemli bir komplikasyonu mortalite ve morbidite artışına neden olan sekonder bakteriyel enfeksiyonlardır (1). COVID-19'un en yaygın bakteriyel komplikasyonu, ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP) ve ventilatörle ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonudur (VA-LRTI) (2). COVID-19 hastalarında ikinci sıklıkta görülen ikincil bakteriyel enfeksiyonlar kan dolaşım enfeksiyonlarıdır. COVID-19 hastalarında bakteriyel enfeksiyon sıklığı ve özellikleri henüz açıklık kazanmış değildir. Koenfeksiyon ya da sekonder enfeksiyon düşünülen hastalarda antibiyotik tedavisi başlanmadan önce mikrobiyal kültür örneklerinin alınması ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre tedavinin yeniden düzenlenmesi kritik öneme sahiptir. Ancak COVID-19 hastalığı nedeniyle yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastalarda öncesinde yüksek antibiyotik kullanım oranı söz konusu olduğundan mikrobiyal kültür duyarlılığı da azalmaktadır (3).

Bilinen etkin antiviral tedavinin olmaması ve influenza hastalarında yüksek bakteriyel süperenfeksiyon deneyimi (%11-35 arasında görülen koenfeksiyon veya bakteriyel süperenfeksiyon sıklığı) COVID-19 hastalarında yaygın antibiyotik kullanımı ile sonuçlanmıştır. Tüm hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımı ileri vadede antibiyotik direnç gelişimi için ciddi tehdiittir (4). Bununla birlikte, ampirik antibiyotik kullanımı azalmış duyarlılıklı mikrobiyolojik testler nedeniyle ve testler sonuçlanana kadar zaman kaybetmemek adına özellikle kritik hastalarda son derece önemlidir. Üreyen mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi etkili antibiyotik seçimi ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması için kritik öneme sahiptir.

Bu çalışmada Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan COVID-19 hastalarından alınan endotrakeal aspirat (ETA), kan ve kateter örneklerinden izole edilen bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod

Çalışma tasarımı ve hasta popülasyonu

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne COVID-19 hastalığı şikâyeti ile başvuran hastalardan klinik örnekler (nazofaringeal sürüntü örnekleri) Türkiye Sağlık Bakanlığı Örnek Alma Kılavuzu önerileri doğrultusunda alındı (5). 1 Nisan 2020 - 31 Mart 2021 tarihleri arasında COVID-19 PCR testi pozitif olarak tespit edilen 36.951 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan gönderilen kan, kateter ve solunum yolu kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılık test sonuçları mikrobiyoloji laboratuvarı veri tabanından retrospektif olarak incelendi.

Etik Onay

Bu çalışma Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 23.09.2020 tarihinde (karar no: 1080) ve Türkiye Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır.



Grafik 1. Kültür pozitif hastaların servis dağılımı

SARS-CoV-2 RT PCR (SARS-CoV-2 Gerçek zamanlı PCR)

SARS-CoV-2 tespiti Detect™ SARS-CoV-2 Tespit Kiti (Coyote Bioscience Co, Çin) ve Bio-Speedy SARSCOV2 (2019-nCoV) qPCR Tespit Kiti (Bioeksen R&D Technologies Ltd, Türkiye) kitleri kullanılarak üretici firma talimatları doğrultusunda real time PCR yöntemi ile yapıldı. Amplifikasyon Qiagen Rotorgene Q-5 Plex-HRM Termal Cyclus (Qiagen, Belçika) cihazı ile gerçekleştirildi (6).

Mikrobiyolojik kültür örnekleri

Klinik izolatların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri için sırasıyla MALDI-TOF MS (Matris Destekli Lazer Desorpsiyon/iyonizasyon-Uçuş Kütle Spektrometresi Süresi) (Bruker Daltonik Maldi Biotyper 3.0, Almanya) ve VITEK 2 (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemleri kullanıldı. Antibiyotik duyarlılık deneyleri sonuçları EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) önerileri doğrultusunda yorumlandı (7). Gram negatif bakterilerde karbapenem direnci ve gram pozitif bakterilerde vankomisin, teikoplanin ve linezolid direnci disk difüzyon yöntemi ile teyit edildi. Yakın tarihli ve benzer duyarlılık profiline sahip suşlar çalışmaya her hasta için bir kez dahil edildi.

Bulgular

36.951 COVID-19 PCR pozitif hastanın 18.326'sı erkek 18.625'i kadındı. Hastaların yaş ortalaması 40,99 ($\pm 17,41$ SD) olarak bulundu. Hastaların 254'ünün (%0,69) klinik örneklerinde bakteri üremesi saptandı. Kültürde üremesi olan hastaların 98 (%38,58)'i kadın 156 (%61,42)'i erkekti. Bu hastalar için yaş ortalaması 61,2 ($\pm 19,2$ SD) olarak belirlendi. 254 COVID-19 PCR pozitif hastadan alınan klinik örneklerde (214 kan kültürü, 24 aspirat kültürü ve 19 kateter kültürü örneği) 433 bakteri üremesi saptandı. Hastaların

223'ü(%51) Dahili yoğun bakım, 105'i(%24) Anestezi Reanimasyon yoğun bakım, 68'i(%16) Dahili Servis birimlerindedi(Grafik 1).

Bakteriyel etkenler arasında, *Acinetobacter baumannii* (%25,17; n =109), ardından *Escherichia coli* (%5,54 n =24) ve *Klebsiella pneumoniae* (%5,31; n =23) en yaygın patojenler olarak tespit edildi. Solunum yolu örneklerinde en sık izole edilen bakteri *Acinetobacter baumannii* (%65,38; 34/52) iken, kan kültürü ve kateter örneklerinde en sık izole edilen bakteri koagülaz negatif stafilokoklar (sırasıyla %45,18 136/301 ve %37,5; 30/80) olarak tespit edildi (Tablo1).

Gram negatif bakterilerden, *A. baumannii* için imipenem, meropenem direnç oranı sırasıyla %86,8 ve %85,9 bulunurken, *K. pneumoniae* ve *E. coli* için ertapenem ve meropenem direnç oranları sırasıyla için %83,3, %75, *E.coli* için %12,5, %4,1 bulundu (Tablo2). 21 *Staphylococcus aureus* suşunun 15'i MRSA (Metisiline dirençli *S.aureus*) (%71,4) olarak bulundu. Tüm *S. aureus* suşları vankomisin ve linezolid duyarlı olarak tespit edilirken, siprofloksasin direnç oranı %23,8, ertiromisin direnç oranı %61,9, tigesikilin direnç oranı %14,2 olarak bulundu. *Enterococcus faecium* izolatlarında vankomisin direnç oranı %10,7 bulunurken, *E. faecalis* izolatlarında %17,6 olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 1. COVID-19 PCR pozitif hasta klinik örneklerinden izole edilen bakteri ve mantarlar

Miroorganizma	Aspirat Kültürü (Endotrakel)	Kan Kültürü	Kan kültürü (Kateter)	Genel Toplam
<i>Acinetobacter baumannii</i>	34	55	20	109
<i>Candida albicans</i>		5	1	6
<i>Candida spp</i>	1	4	3	8
<i>Enterococcus faecalis</i>		15	1	16
<i>Enterococcus faecium</i>		18	5	23
<i>Escherichia coli</i>	2	17	5	24
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	13	3	23
Koagülaz Negatif Stafilokok		136	30	166
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	7	2	10
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	13	7	21
Diğer	6	16	3	25
Genel Toplam	52	301	80	433

Diğer; Üç *Achromobacter xylosoxidans*, dört *Burkholderia (P.) cepacia*, iki *Enterobacter cloacae*, bir *Enterococcus avium*, bir *Proteus hauseri*, iki *Proteus mirabilis*, bir *Providencia stuartii*, iki *Serratia marcescens*, dört *Stenotrophomonas (X.) maltophilia*, iki *Streptococcus agalactiae (Group B)*, iki *Streptococcus pneumoniae*, üç viridans grup streptokok. *Candida spp*; üç *Candida glabrata*, bir *Candida kefyr*, bir *Candida lusitanae*, bir *Candida orthopsilosis*, iki *Candida tropicalis*.

Tablo 2. A.baumannii, K.pneumoniae, E.coli izolatlarında antibiyotik direnç oranları (%)

Antibiyotik	A.baumannii	K.pneumoniae	E.coli
<i>Amikasin</i>	63,1	63	4,1
<i>Amoksisilin+Klavulirik asit</i>	-	91,6	50
<i>Ampisilin</i>	-	100	70,8
<i>Sefazolin</i>	-	91,6	62,5
<i>Sefepim</i>	-	91,6	62,5
<i>Sefoksitin</i>	-	83,3	20,8
<i>Sefuroksim</i>	-	91,6	66,6
<i>Seftazidim</i>	86,6	91,6	62,5
<i>Seftriakson</i>	-	91,6	62,5
<i>Sefuroksim</i>	-	91,6	62,5
<i>Siprofloksasin</i>	86,7	91,6	62,5
<i>Ertapenem</i>	-	83,3	12,5
<i>Gentamisin</i>	83,1	58,3	29,1
<i>Meropenem</i>	85,9	75	4,1
<i>Piperasilin+Tazobaktam</i>	87,9	87	20,8
<i>Trimetoprim+Sülfametoksazol</i>	75,2	83,3	41,6
<i>İmipenem</i>	86,8	-	-

Tablo3. Koagülaz Negatif Stafilokok, *S. aureus*, *E. faecium* ve *E. faecalis* izolatlarında antibiyotik direnç oranları (%).

Antibiyotik	Koagülaz Negatif Stafilokok	<i>S.aureus</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
Metisilin	80,7	71,42	-	-
Eritromisin	80,7	61,90	-	-
Siprofloksasin	71,6	23,80	82,1	58,8
Tetrasiklin	62,1	42,85	-	-
Trimetoprim+Sülfametoksazol	36,96	19	-	-
Linezolid	0	0	10,7	17,6
Teikoplanin	0	0	28,5	17,6
Vankomisin	0	0	28,5	17,6
Penisilin	-	85,7	-	-
Ampisilin	-	-	82,1	12,5
Gentamisin yüksek düzey	-	-	10,71	18,75

Tartışma

Sepsis COVID-19 hastalarında mortaliteyi artıran en önemli komplikasyonlardan biridir. Petruk ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada bakteriyel LPS (lipopolisakarit) molekülünün SARS-CoV-2 spike proteinine bağlanarak inflamatuvar yanıtı artırdığı ve hastalığın daha kötü seyretmesine neden olduğunu göstermişlerdir (8). 3834 hastanın dahil edildiği 30 çalışma ile yapılan bir meta-analizde %7 SARS-CoV-2 ve bakteriyel enfeksiyon birlikteliği ve bakteriyel enfeksiyon ile ölüm oranında anlamlı artış olduğu rapor edilmiştir (9). Öte yandan, İspanya'nın Barselona kentinde COVID-19 tanısı ile hastaneye başvuran 989 yetişkin hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların 72'sinde (%7,2) 74 bakteriyel enfeksiyon kaydedilmiştir (10).

2021 yılında Türkiye'den bildirilen bir çalışmada da *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ve *Stenotrophomonas maltophilia* en yaygın patojenler olarak tespit edilirken, bu çalışmada *Acinetobacter baumannii* (%42,9) ardından *E. coli* (%9,44) ve *Klebsiella pneumoniae* (%9,05) en yaygın üç patojen olarak tespit edildi (11). Li ve arkadaşları tarafından Çin'in Wuhan eyaletinde 102 hastanede yatan COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada sekonder bakteriyel etkenler arasında, *A. baumannii* (%35,8; n = 57), ardından *K. pneumoniae* (%30,8; n = 49) ve *S. maltophilia* (%6,3; n = 10) en yaygın patojenler olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, karbapenem direnç oranları çalışmamızla uyumlu olarak *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* için sırasıyla %91,2 ve %75,5 bildirilmiştir (12).

Bu çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonlarından sorumlu en yaygın patojen tipi literatürle uyumlu olarak Gram negatif basiller olarak tespit edildi. Avrupa'da 36 yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada, COVID-19 hastalarında sekonder pnömonide en sık yer alan bakteriler; başta *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* türleri ve *E. coli* olmak üzere Gram-negatif basiller olarak tanımlandı (13). Yine Sharifipour ve arkadaşları tarafından yoğun bakım ünitelerinde yatan COVID-19 hastalarının alt solunum yolu örneklerinden izole edilen en yaygın patojen bu çalışma ile uyumlu olarak *Acinetobacter*

baumannii olarak bildirilirken, *S. aureus* ikinci sıklıkla bildirilen alt solunum yolu enfeksiyonu etkeni idi (9, 14).

COVID-19 hastalarında kan kültürü pozitiflik oranı %3,6 - %15 arasında değişmektedir ve Koagülaz Negatif Staphylococcus (KNS)'ler üreyen mikroorganizmalar arasında ilk sırayı almaktadır (15-17). Çalışmamızda kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların büyük çoğunluğunu literatürle uyumlu olarak KNS'ler oluşturmaktadır. Eş zamanlı en az iki set kan kültüründe aynı anda üreyen KNS'ler çalışmaya dahil edilmediği halde pandemi döneminde yüksek hasta yoğunluğu, yoğun bakım, acil ve servislerin doluluğu el hijyeninde azalma ve kan kültürü kontaminasyon oranlarında artma ile sonuçlanmıştır. Kontaminasyon ve enfeksiyon ayırımının yapılamaması çalışmamızın kısıtlıklarındandır. Yine pandemi döneminde kan kültürlerinde kontaminasyon ve gerçek pozitiflik ayırımını inceleyen bir çalışmada KNS'ler %82 oranında kontaminasyon olarak tespit edilmiştir (18). *S. aureus*, yoğun bakımda bakteriyeminin en önemli etkenlerindedir ve uzun süre yoğun bakımda yatan hastalarda MRSA etkenli enfeksiyonların oluşma olasılığı artmıştır (19, 20). Zhu ve arkadaşları tarafından pandemi öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığı bir çalışmada pandemi döneminde MRSA oranlarında anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (15). Özetle vurgulamak gerekir ki, aşı ile hastaneye yatış oranlarının azaltılması *S. aureus* enfeksiyonlarına yakınlığı azaltacaktır (21). Bu çalışmada *S. aureus* metisilin direnç oranı %71,4 olarak bulunurken, 2022 yılında Tanrıverdi ve arkadaşları tarafından 215 hastanın incelendiği yine tek merkezli bir çalışmada COVID-19 hastalarında *S. aureus* izolatlarında metisilin direnç oranı %57,1 olarak bildirilmiştir (22).

Öte yandan, kritik COVID-19 hastalarında sıklıkla görülen risk altındaki popülasyonun artması, geniş spektrumlu ilaçların uygulanmasında artış, antibakteriyel ajanlar, invaziv yöntemlerin kullanımında artış (örn. parenteral beslenme, periferik vasküler anjiyoplasti, atektomi, stentler, mekanik ventilasyon, kalp kateterizasyonu), cerrahi prosedürler ve immünsüpresif tedavi solunum yollarının normal florasında bulunan ve Candidiazisin en yaygın etkeni olan *Candida albicans*'ın görülme sıklığını

artırmaktadır (23). Çalışmamızda 254 hastanın 4'ünde *C. albicans* üremesi saptandı.

Sonuç

Koenfeksiyonun hızlı tanı ve tedavisi şiddetli COVID-19 vakalarında hayat kurtarıcıdır. COVID-19 hastalarında gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması ve bununla birlikte ciddi seyreden COVID-19 vakalarında sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yönelik ampirik antibiyotik kullanma gerekliliğinin belirlenmesi ve uygun antibiyotik seçimi ile ilgili yol gösterici daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik onam: Bu çalışma Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 23.09.2020 tarihinde (karar no: 1080) ve Türkiye Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: F.E.

Literatür Tarama: F.E., N.Ü.

Tasarım: F.E.

Veri toplama: F.E., N.Ü., M.B.

Analiz ve yorum: F.E., N.Ü., M.B.

Makale yazımı: F.E.

Eleştirel incelenmesi: N.Ü., M.B.



Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Yok

Kaynaklar

- Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. *Front Microbiol.* 2017;8:1041.
- Grasselli G, Cattaneo E, Florio G. Secondary infections in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care.* 2021;25(1):317.
- Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O'Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe.* 2020;1(1):e11.
- Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):808-10.
- <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/kurumsal/plan-ve-faaliyetler/numune-alma-el-kitabi.pdf>.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9.
- https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
- Petruck G, Puthia M, Petrlova J, Samsudin F, Strömdahl AC, Cerps S, et al. SARS-CoV-2 spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity. *J Mol Cell Biol.* 2020;12(12):916-32.
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020;296(2):E32-E40.
- Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection.* 2021;27(1):83-8.
- Karataş M, Yaşar-Duman M, Tünger A, Çilli F, Aydemir Ş, Özenci V. Secondary bacterial infections and antimicrobial resistance in COVID-19: comparative evaluation of pre-pandemic and pandemic-era, a retrospective single center study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021;20(1):51.
- Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control.* 2020;9(1):1-7.
- Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoja P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med.* 2021;47(2):188-98.
- Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infectious Diseases.* 2020;20(1):646.
- Zhu NJ, Rawson TM, Mookerjee S, Price JR, Davies F, Otter J, et al. Changing Patterns of Bloodstream Infections in the Community and Acute Care Across 2 Coronavirus Disease 2019 Epidemic Waves: A Retrospective Analysis Using Data Linkage. *Clinical Infectious Diseases.* 2021.ehead of print
- LeRose J, Sandhu A, Polistico J, Ellsworth J, Cranis M, Jabbo L, et al. The Impact of COVID-19 Response on Central Line Associated Bloodstream Infections and Blood Culture Contamination Rates at a Tertiary Care Center in Greater Detroit Area. *Infection Control and Hospital Epidemiology.* 2020:1-15.
- Lai C-C, Wang C-Y, Hsueh P-R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2020;53(4):505-12.
- Rebold N, Alosaimy S, Morrisette T, Holger D, Lagnf AM, Ansari I, et al. Clinical Characteristics Associated with Bacterial Bloodstream Coinfection in COVID-19. *Infectious Diseases and Therapy.* 2022;11(3):1281-96.
- Cusumano JA, Dupper AC, Malik Y, Gavioli EM, Banga J, Berbel Caban A, et al. Staphylococcus aureus Bacteremia in Patients Infected With COVID-19: A Case Series. *Open Forum Infectious Diseases.* 2020;7(11).
- Mutlu TA, Bozok T. Identification of Bacterial Agents Isolated from Lower Respiratory Samples of COVID-19 Patients and Investigation of their Antibacterial Resistance Patterns. 2022;52:48-55.
- Adalbert JR, Varshney K, Tobin R, Pajaro R. Clinical outcomes in patients co-infected with COVID-19 and Staphylococcus aureus: a scoping review. *BMC Infectious Diseases.* 2021;21(1):985.
- Çaycı YT, Seyfi Z, Vural DG, Bilgin K, Birinci A. COVID-19 Tanısı Alan Hastaların Bakteriyel Kültür Örneklerindeki Üremelerin ve Antibiyotik Duyarlılıklarının İncelenmesi. *Sağlık Bilimleri Değer.* 12(2):203-7.
- Rafat Z, Ramandi A, Khaki PA, Ansari S, Ghaderkhani S, Haidar H, et al. Fungal and bacterial co-infections of the respiratory tract among patients with COVID-19 hospitalized in intensive care units. *Gene Rep.* 2022;27:101588.

Çocuklarda Kekemelik ve Hematolojik Parametreler Arasında İlişki Var mı? Is There Relationship Between Stuttering and Hematological Parameters in Children?

Saime SAĞIROĞLU¹ , Muhammed Gazi YILDIZ¹ 

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak, Burun, Boğaz Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Çalışmamızın amacı kekemelik sorunu olan çocuk hastalarda hematolojik parametreler, özellikle Ortalama Trombosit Hacim(MPV) değerlerini değerlendirmektir.

Materyal ve metod: Çalışmada 60 kekeme hastası ve 70 kişilik kontrol grubu mevcuttur. Hasta kabulünü takiben hastalardan alınan Etilen Diamin Tetra Asidik Asit'li (EDTA) kan örnekleri otomatik hematoloji analizörü ile analiz edilerek MPV, Beyaz Kan hücreleri, Trombosit, Nötrofil, Lenfosit, Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO), Trombosit/Lenfosit Oranı (TLO) ve Sistemik İmmun inflamasyon indeksi(SII) değerleri ölçüldü.

Bulgular: Kekeme grubunun ortalama yaşı 8.93±3.87, kontrol grubunun ise 8.73±3.21 idi. kekemelik sorunu olan hastalarda MPV, Beyaz kan hücre sayısı, Trombosit, Nötrofil, Lenfosit, TLO ve SII istatistiksel açıdan anlamlı yüksek idi.

Sonuç: çalışmada kekemelik sorunu olan çocuklarda hematolojik parametreler ve özellikle MPV değeri yüksek bulundu. Kekeme çocuklarda MPV gibi hematolojik belirteçlerin kullanılması etyolojide suçlanan kronik inflamatuvar durumunun belirlenmesinde yol gösterici olabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Kekemelik, Hematolojik parametre, inflamasyon

Abstract

Background: We aimed to evaluate hematological parameters especially Mean Platelet Volume (MPV) values in children followed-up for stuttering.

Materials and Methods: The study included a total of 130 individuals, comprising 60 in the patient group with a stutter and 70 in the control group. Ethylene Diamine Tetra Acedic Acid (EDTA) blood samples drawn at admission of the patient were analyzed in an automated hematology analysis system. .White blood cell, neutrophil, lymphocyte, MPV platelet count, neutrophil- lymphocyte ratio(NLR), platelet- lymphocyte ratio(PLR) and Systemic Immun Inflammation Index(SII) were measured.

Results: The mean age was 8.93±3.87 years (min:4-max:15) in the stuttering group and 8.73±3.21 years (min:5 max: 15) in the control group. MPV, white blood cell, neutrophil, lymphocyte, platelet count, PLR and SII were higher in patient group compared to the controls and the difference was statistically significant ($p<0,05$).

Conclusions: In this study, MPV was found to increase in stuttering children. Also, we believe that the use of new markers such as MPV in children with stuttering could be a guiding parameter in determination inflammatory status.

Key Words: Stuttering, Hematological parameter, Inflammation

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Muhammed Gazi YILDIZ
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kulak, Burun, Boğaz Anabilim Dalı,
Kahramanmaraş, TÜRKİYE

E-mail: mgyctf23@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 01.02.2022

Kabul tarihi / Accepted: 08.08.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1066429

Giriş

Kekemelik, tekrarlayan sesler, heceler ve ya kelimelerle konuşma ritim ve hızının olumsuz yönde etkilendiği bir acıcılık bozukluğudur(1). Yaşamın herhangi bir döneminde görülmele birlikte çocukluk döneminde sık rastlanan bir konuşma bozukluğu olarak karşımıza çıkmaktadır. Okul öncesi dönemde 2-5 yaş arası görülme sıklığının arttığı bilinmektedir(2). Kekemelik; toplumda %1 oranında, çocukluk çağında ise %8-11 oranında bildirilmiştir(3). Yapılan çalışmalarda kekemeliğin nörogelişimsel bir motor hastalığı olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte genetik faktörler de hastalığın oluşmasında suçlanmıştır(4). Etyopatogeneizde inflamatuvar bir sürecin etkin olabileceği belirtilmiştir(5). Kekemelik ile ilgili nörogörüntüleme çalışmalarında özellikle Broca alanında ve bazal ganglionlarda inflamasyonla ilişkilendirilen farklılıklar saptanmıştır(6). Ayrıca nöroinflamatuvar bir durum olarak ilişkilendirilebilen dopaminerjik sistem hiperaktivasyonu kekemelik etyolojisinde sorumlu tutulmaktadır(7). Tam kan sayımı, akut ve kronik birçok hastalığın tanı ve takip sürecinde hekimlerin sık başvurduğu önemli bir laboratuvar tetkikidir(8). Hematolojik parametreler arasında MPV, Nötrofil-Lenfosit oranı(NLO), Trombosit-Lenfosit oranı(TLO) ve Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi(SII) inflamatuvar hastalıkların tanı, takip ve prognozuna ilişkin değerli bilgiler vermektedir (9). Çalışmamızın amacı pediatrik grupta kekemelik ile hematolojik parametreler ve özellikle MPV arasında bir ilişki olup olmadığını ortaya koymaktır.

Materyal ve Metod

Etik kurul

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp fakültesi Tıbbi araştırmalar yerel etik kurulundan 18/01/2022 tarih ve 2022/03 protokol numarası ile onay alınmış, Helsinki II Bildirgesi uyarınca, bu çalışmaya katılan tüm katılımcıların ebeveynleri bilimsel araştırmalar etik kurulu tarafından onaylanmış bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalamıştır.

Dahil edilme kriterleri

Çalışma 2015-2019 yılları arasında Kulak Burun Boğaz bölümü Foniatri polikliniğine kekemelik nedeni ile başvuran pediatrik hastaların ve herhangi bir sorunu olmayan sağlıklı kontrol grubuna dahil edilen kişilerin dosya arşiv taraması yapılarak, retrospektif planda gerçekleştirildi. Konuşma sorunu olanlar pediatrik hastalar arasından Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM-V) tanı kriterleri esas alınarak kekemelik tanısı konulmuştur(10). Kekemeliği olan çocuklar birincil kekemeliği olan çocuklardan seçilmiştir. Ayrıca çalışmaya konuşma bozukluğu olmayan, çalışma grubu ile benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip, sağlıklı kontrol grubu da dahil edildi. Kontrol grubu, KBB polikliniğinde muayene edilen sağlıklı çocukların dosyalarına ulaşılarak oluşturuldu.

Çıkarılma Kriterleri

Sigara maruziyeti, sistemik hastalığı olanlar, yakın zamanda genel anestezi altında operasyon geçirenler, farklı nedenlerle koroziv madde tüketimi nedeni solunum yollarında patoloji gelişmiş hastalar, aktif enfeksiyonu olanlar, ve malignite sorunu olan kişiler, baş boyun bölgesine radyoterapi alanlar, konuşma acıcılığını bozabilecek vokal kord nodülü ve ya polibi, intrakordal kist gibi larengeal patolojisi olanlar, ses rezonansını etkileyebilecek adenoid hipertrofisi, velofarengeal yetmezlik, nasal polip, nasal septum deviasyonu, kissing palatin tonsiller, insiziv dişlerin bir kısmında ve ya tamamında eksiklikleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca farklı KBB hekimi tarafından muayene edilen hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma tasarımı

Çalışmaya dahil edilen hastalar aynı Kulak Burun Boğaz hekimi tarafından muayene edildi. Ayrıca kekemelik sorunu olanlar aynı konuşma, dil patoloğu tarafından değerlendirildi. Muayene sonrası tüm katılımcılara odyometrik inceleme yapıldı. İşitme InterAcoustics-Clinical Audiometer (AC40- USA) ile değerlendirildi ve AT-235 InterAcoustic Instrument Company, (USA) ile timpanometri ve stapes akustik refleksi değerlendirildi. İşitme kaybı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm katılımcılara tam kan sayımı (CBC), C reaktif Protein(CRP), sedimentasyon gibi enfeksiyon ile ilişkili olabilecek laboratuvar tetkikleri yapıldı. Tetkikler sonucunda CRP, Sedimentasyon seviyesi yüksek olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. CBC parametreleri bir Sysmex XN-1000 hematoloji analizörü (Kobe, Japonya) ile analiz edildi ve hemoglobinin, eritrositler, lökositler, nötrofiller, lenfositler ve trombosit sayıları ölçüldü. NLO, TLO ve SII değerleri formülle belirlendi. NLO değeri nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı. TLO değeri trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile SII değeri ise (NXT)/L formülü ile hesaplanarak kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım değişkenlerin grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklerde t testi uygulandı. Tanımlayıcı istatistikler Mean±SD ile ifade edildi. Veriler IBM SPSS versiyon 22 paket programında değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya kekemelik sorunu saptanan 60 çocuk hasta ve 70 sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 8.93 ± 3.87 , kontrol grubunun ise 8.73 ± 3.21 idi. Ortalama yaş her iki grupta da benzer idi ($p=0.124$). Erkek cinsiyet baskınlığı özellikle hasta grubunda belirgin idi (Tablo 1). Hasta grubunda yer alan 8 hastanın(%13.3) detaylı anamnezinde ailesinde benzer sorunları olduğu belirlendi.

Tablo 1.Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

		Grup	
		Hasta (n:60) Mean±sd	Kontrol(n:70) Mean±sd
Cinsiyet	Yaş	8,93±3,87	8,73±3,21
	Erkek	48(80)	47(67,0)
	Kadın	12(20)	23(33,0)

Hematolojik parametreler açısından değerlendirildiğinde hasta grubunda tam kan sayımı parametrelerin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu izlendi($p<0,05$). Özellikle Beyaz Kan Hücre sayımı(WBC) ve MPV değerlerinde kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık

olduğu saptandı($p<0,001$). Kırmızı kan hücre sayımı(RBC), WBC alt parametreleri ve trombosit sayımında da anlamlı farklılık mevcut idi($p<0,05$). İnflamasyon markerleri olarak değerlendirilen TLO ve SII istatistiksel anlamlı farklılık saptandı($p=0.031$, $p=0.023$) (Tablo 2).

Tablo 2. Kekeme ve Kontrol grupları arasında Hematolojik Parametrelerin değerlendirilmesi

	Grup		p
	Hasta (n:60) Mean±SD	Kontrol (n:70) Mean±SD	
WBC	9,54±1,20	7,35±1,60	p<0,001*
RBC	6,13±0,25	4,79±0,41	0,006*
PLT	342,56±79,10	311,42±62,80	0,034*
MPV	9,74±1,68	8,60±1,36	p<0,001*
Nötrofil	4,43±1,87	3,69±1,20	0,003*
Lenfosit	3,22±0,98	2,77±0,79	0,005*
NLO	1,55±1,09	1,55±1,00	0,082
TLO	128,71±38,56	115,40±48,70	0,031*
SII	414,61±51,36	341,72±41,23	0,023*

Independent sample t test; *Difference is statistically significant; a:0,05 WBC:Beyaz Kan Hücresi, RBC:Kırmızı Kan Hücresi ,PLT: Platelet, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, NLO:Nötrofil/Lenfosit Oranı, TLO:trombosit/Lenfosit Oranı, SII:Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi

Tartışma

Kekemelik, etyolojisi tam olarak aydınlatılmamış konuşma bozukluğu ile ilgili bir patoloji olarak karşımıza çıkmaktadır(11). Pediatrik yaş grubunda daha sık tespit edilen kekemelikte erkek cinsiyet baskınlığı dikkati çekmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda kekemeliğin erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmiş, ancak kekemelik ve cinsiyet arasında patofizyolojik ilişkinin açık olmadığı ifade edilmiştir(11-13). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak kadın/erkek oranını düşük saptadık.

Etyolojik açıdan vurgulanan önemli hususlardan biri nöroinflamasyon teorisi. Perinatal dönemde başladığı düşünülen ve doğum eylemi ile provoke olan Broca alanı ve bazal ganglionlar başta olmak üzere frontal bölgede oluşan iskemi-reperfüzyon hasarı, kronik inflamasyon ve buna bağlı nöromotor bozukluk kekemelik ile ilgili suçlanan önemli bir teori olarak karşımıza çıkmaktadır (14). Ayrıca nörofizyolojik olayların yanı sıra bazı biyokimyasal olaylar da araştırılmaktadır (15). Kekemelik sorunu olanların laboratuvar incelemelerinde serum kalsiyum, magnezyum ve bakır seviyelerinde normal sınırların altında olduğunu belirten yayınlar mevcuttur. Sıvı-elektrolit dengesizliği konuşma merkezindeki kronik inflamasyon sorunun kötüleşmesine neden olabileceği düşünülmektedir. (16-18). Uluslararası veri tarama programları kullanılarak yapılan literatür incelemesinde kekemelik ve hematolojik parametreler arasındaki ilişkiyi irdeleyen yayın bulamadık. Çalışmamız, bildiğimiz

kadarı ile kekemelik ve hematolojik parametreler arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Trombositlerin fonksiyonel durumu hakkında bilgi veren MPV, protrombotik ve proinflamatuvar hastalıkların prognozu ile ilişkili olabilen önemli bir hematolojik parametredir(19). Liang ve ekibinin yapmış olduğu çalışmada MPV değerindeki yükseklik ile vasküler demans arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir (20). Kronik kognitif bozukluklarda trombosit aktivasyonu ve MPV suçlanmıştır (21). Greisenegger ve ekibinin yapmış olduğu çalışmada yüksek MPV değerinin iskemik serebrovasküler hastalık ile korele olabileceği belirtilmiştir (22). Koç ve ekibinin yapmış olduğu çalışmada Alzheimer hastalarında MPV değerinin yüksek olduğu saptanmıştır (23). Farklı bir çalışmada Parkinson hastalarında MPV değerinin yüksek bulunduğu ifade edilmiştir (24). Ghoshal ve ekibinin yapmış olduğu çalışmada sık görülen nörolojik hastalıkların patofizyolojisinde trombosit aktivasyonu ve disfonksiyonuna atıfta bulunulmuş, MPV değerindeki yüksekliğin kronik nörodejeneratif hastalıkların prognozunda kullanılabilecek bir hematolojik parametre olabileceği belirtilmiştir (25). Çalışmamızda ise kekeme hastalarda MPV değeri istatistiksel açıdan anlamlı yüksek saptandı. Saptadığımız bu spesifik bulgu bazı yayınlarda MPV'nin kronik nöroinflamatuvar sorunlarda yüksek olması gözönüne alınarak, kekeme sorunu olan kişilerin Broca alanında saptanan kronik iskemi ve inflamasyon durumu ile ilişkilendirilmektedir (26, 27). Bununla birlikte

MPV yüksekliği ve kekemelik ilişkisini açıklamaya yönelik daha fazla sayıda kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sistemik İmmun inflamasyon indeksi, NLO ve TLO birçok hastalığın teşhis ve takibinde kullanılabilecek, maliyeti ucuz, prognostik önemi olabilecek bir hematolojik parametrelerdir(28). Nörodejeneratif ve nörovasküler hastalıklarda SII prognostik değeri olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.(29-31). Ayrıca NLO ve TLO'nun nöroinflamatuar komponentli hastalıklarda prognostik faktör olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur(32-34). Çalışmamızda ise SII ve TLO değerlerini kekeme hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı yüksek tespit ettik. Kekemelik ve NLO arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu. Bu durum kekemelik ve Broca alanındaki kronik inflamasyon durumunu destekleyici bir bulgu olabilir.

Kekemelik ile ilgili güncel çalışmalarda konuşma fonksiyonu için kilit nokta olarak kabul edilen Broca alanındaki değişiklikler ileri düzey görüntüleme yöntemleri incelenmeye alınmıştır. Yapılan incelemelerde Broca alanında. Sağlıklı nöral parankime kıyasla iskemi ve inflamasyonla ilişkilendirilen değişiklikler tespit edilmiştir(26,35-37). Çalışmamızda bu durum ile ilişkilendirilebilecek tam kan sayımı parametrelerinde kekeme grup için istatistiksel açıdan anlamlı yüksek tespit ettik. Bilindiği üzere tam kan sayımı parametrelerinin normal sınırlar üzerinde olması kan viskozitesinde artış ve end organ perfüzyon sorununa neden olabilir(38). Saptadığımız bulgular kan viskozitesini artış ile ilişkilendirilebilir ve Broca alanı gibi end organ perfüzyonunu olumsuz yönde etkileyerek iskemik hasara yol açabilmektedir.

Çalışmanın tek merkezli ve retrospektif olması çalışmamızın başlıca kısıtlayıcı unsurları olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca değerlendirilen parametreler arasında TLO başta olmak üzere MPV, NLO ve Sii enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler patolojiler ve malignite gibi akut veya kronik inflamasyon durumlarından etkilenmektedir. Bu durum elde edilen verilerin hızlı bir şekilde değişmesine neden olmakta ve çalışmanın ayrı bir kısıtlayıcı unsuru olarak görmekteyiz.

Sonuç

Kekemelik, pediatrik yaş grubunda nöropsikiyatrik sorunlara zemin hazırlayan bir konuşma akıcılık bozukluğu olarak karşımıza çıkmaktadır. Etiyolojisinde aydınlatılmamış noktaların açığa kavuşturulması, uygulanacak tedavi modalitesi çeşitliliği ve başarı şansını olumlu yönde etkileyeceği fikrindeyiz. Çalışmamızda kekemelik sorunu olanların hematolojik parametrelerinin özellikle MPV'nin istatistiksel açıdan anlamlı yüksekliği dikkat çekicidir. Saptadığımız bulgular Bu durum gözönüne alındığında bulgularımızın kekemelik ile ilgili yapılacak çalışmalara ışık tutacağı düşüncesindedir.

Etik onam: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp fakültesi Tıbbi araştırmalar yerel etik kurulundan 18/01/2022 tarih ve

2022/03 protokol numarası ile onay alınmış, Helsinki II Bildirgesi uyarınca, bu çalışmaya katılan tüm katılımcıların ebeveynleri bilimsel araştırmalar etik kurulu tarafından onaylanmış bilgilendirilmış gönüllü onam formu imzalamıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: S.S

Literatür Tarama: M.G.Y.

Tasarım: S.S

Veri toplama: S.S

Analiz ve yorum: M.G.Y.

Makale yazımı: M.G.Y.

Eleştirel incelenmesi: S.S

ıkar atışması: Yok

Finansal Destek: Yok

Kaynaklar (Kaynaklar dergi yazım kurallarına uygun biçimde düzeltmelidir)

1. Etchell AC, Johnson BW, Sowman PF. Behavioral and multimodal neuroimaging evidence for a deficit in brain timing Networks in stuttering: a hypothesis and theory. *Front. Hum. Neurosci.* 2014;8 :467-9.
2. Lawrence M, Barclay DM. Stuttering: a brief review. *Am. Fam. Physician.* 1998; 57 :2175-8.
3. Mawson AR, Radford NT, Jacob B. Toward a theory of stuttering. *Eur. Neurol.* 2016;76 : 244-51.
4. Fagnani C, Fibiger S, Skytte A, Hjelmborg J. Heritability and environmental effects for self-reported periods with stuttering: a twin study from Denmark, *Logoped. Phoniatr. Vocol.* 2011; 36: 114-20.
5. Chang SE, Erickson KI, Ambrose NG, Hasegawa-Johnson MA, Ludlow CL. Brain anatomy differences in childhood stuttering. *NeuroImage* 2008; 39: 1333-44.
6. Chang SE. Research updates in neuroimaging studies of children who stutter. *Semin Speech Lang.* 2014;35(2):67-79.
7. Maguire GA, Yu BP, Franklin DL, Riley GD. Alleviating stuttering with pharmacological interventions. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(7):1565-1571.
8. Witmer CM. Hematologic manifestations of systemic disease (including iron deficiency, anemia of inflammation and DIC). *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(6):1337-48.
9. Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Dogan AN, Cakar S, Tulgar YK, Cakiroğlu B. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(7):1300-6.
10. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Oluşturu Başvuru Elkitabı'ndan, ev.Kroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, (2014).
11. Yairi E, Ambrose N. Epidemiology of stuttering: 21st century advances. *J Fluency Disord* 2013;38:66-87.
12. Ludlow CL, Loucks T. Stuttering: a dynamic motor control disorder. *J Fluency Disord* 2003;28:273-95.
13. Maria-Mengel MR, Martins Linhares MB. Risk factors for infant developmental problems. *Rev Lat Am Enfermagem* 2007;15:83742.
14. Mawson AR, Radford NT, Jacob B. Toward a Theory of Stuttering. *Eur Neurol.* 2016;76(5-6):244-251.
15. Maquire GA, Bird AA. Gabapentin for treating acquired neurogenic stuttering *Ann. Clin. Psychiatry.* 2012; 24: 240.

16. Wu JC, Maguire G, Riley G, Lee A, Keator D, Tang C, et al. Increased dopamine activity associated with stuttering, Neuroreport. 1997;8:767-770.
17. Steidl L, Pesak J, Chytilova H. Stuttering and tetanic syndrome. Folia Phoniatr. 1991;43:7-12.
18. C. Büchel, M. Sommer What causes stuttering? PLoS Biol.2004; 2 : 46
19. Budak Y. U, Polat M, Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. Biochemical Medicine. 2016;26(2):178–193.
20. Liang QC, Jin D, Li Y, Wang RT. Mean platelet volume and platelet distribution width in vascular dementia and Alzheimer's disease. Platelets. 2014;25(6):433-8.
21. Stellos K, Katsiki N, Tatsidou P, Bigalke B, Laske C. Association of platelet activation with vascular cognitive impairment: Implications in dementia development. Curr Vasc Pharmacol 2012;10:1–3
22. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? Stroke. 2004;35(7):1688–1691.
23. Koç ER, Uzar E, Çirak Y, Parlak Demir Y, İlhan A. The increase of mean platelet volume in patients with Alzheimer disease. Turk J Med Sci. 2014;44(6):1060-1066.
24. Koçer A, Yaman A, Niftaliyev E, Dürüyen H, Eryılmaz M, Koçer E. Assessment of platelet indices in patients with neurodegenerative diseases: mean platelet volume was increased in patients with Parkinson's disease. Curr Gerontol Geriatr Res. 2013;2013:986254.
25. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. ScientificWorldJournal. 2014:781857.
26. Desai J, Huo Y, Wang Z, Bansal R, Williams SC, Lythgoe D, Zelaya FO, Peterson BS. Reduced perfusion in Broca's area in developmental stuttering. Hum Brain Mapp. 2017 Apr;38(4):1865-1874.
27. Forconi S, Wild P, Munzel T, Gori T. Endothelium and hyper-viscosity. Clin Hemorheol Microcirc 2011; 49: 487–491.
28. Van der Willik KD, Fani L, Rizopoulos D, Licher, S, Fest, J, Schagen, SB., et al. Balance between innate versus adaptive immune system and the risk of dementia: a population-based cohort study. J Neuroinflammation. 2019;16(1):68.
29. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in cancer: a meta-analysis. J Cancer 2018;9(18):3295–3302.
30. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. Lancet Neurol. 2015;14(4):388-405.
31. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. Eur J Clin Invest. 2020 ;50(5):13230.
32. Tak A, Sengül Y. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in essential tremor. Ideggyogy Sz. 2019;72(1-2):33-38.
33. Büyükkoyuncu PN, Yıldız D, Sığırlı D, Yabacı A, Seferoğlu M, Güneş, A. Parkinson's Disease: Is It Actually An Inflammatory Disorder? Türk Geriatri Dergisi.2018; 21(4): 483-489.
34. Ersoy A, Tanoğlu, C. Multipl Skleroz Hastalarında Trombosit Endekslerinin ve Klinik Bulgular ile İlişkilerin Değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi. 2022; 49(1): 151-158.
35. Beal DS, Lerch JP, Cameron B, Henderson R, Gracco VL, De Nil LF. The trajectory of gray matter development in Broca's area is abnormal in people who stutter. Front Hum Neurosci 2015; 9:89.
36. Chang SE, Zhu DC, Choo AL, Angstadt M. White matter neuroanatomical differences in young children who stutter. Brain 2015; 138:694–711.
37. Cai S, Tourville JA, Beal DS, Perkell JS, Guenther FH, Ghosh SS. Diffusion imaging of cerebral white matter in persons who stutter: evidence for network-level anomalies. Front Hum Neurosci. 2014; 11;8:54.
38. Reinhart WH. Hemorheology: Blood flow hematology. Schweiz Med Wochenschr 1995;125:387-395.

Assessment of the Effects of Quercetin on Lung Injury After Hind Limb Ischemia Reperfusion in Rats

Quercetin'in Sıçanlarda Alt Ekstremitte İskemi Reperfüzyonu Sonrası Akciğer Hasarı Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

Yiğit KILIÇ¹, Ayşegül KÜÇÜK², Mustafa ARSLAN³, Mehmet KİRİŞÇİ⁴, Abdullah ÖZER⁵, Tülay MORTAŞ⁶, Gülay KİP³, Gürsel Levent OKTAR⁵, Mustafa KAVUTÇU⁷

¹Department of Pediatric Cardiac Surgery, Dr. Gazi Yasargil Training and Research Hospital, Diyarbakir, TÜRKİYE

²Department of Physiology, Kutahya Health Sciences University Faculty of Medicine, Kutahya, TÜRKİYE

³Department of Anaesthesiology and Reanimation, Gazi University Medical Faculty, Ankara, TÜRKİYE

⁴Department of Cardiovascular Surgery, Sutcu Imam University Faculty of Medicine, Kahramanmaraş, TÜRKİYE

⁵Department of Cardiovascular Surgery, Gazi University Medical Faculty, Ankara, TÜRKİYE

⁶Department of Histology and Embryology, Kırıkkale University Medical Faculty, Kırıkkale, TÜRKİYE

⁷Department of Medical Biochemistry, Gazi University Medical Faculty, Ankara, TÜRKİYE

Abstract

Background: Quercetin has antioxidant and anti-inflammatory effects. Although there are previous animal experiments investigating Quercetin's effect on ischemia reperfusion (IR) injury in the literature, studies involving effect of lower extremity IR on remote organ are rare.

Materials and Methods: 18 male Wistar Albino rats were randomly divided into 3 groups, 6 in each group as; Control (C), Ischemia-reperfusion (IR), IR-Quercetin, (IR-Q). Their weights were between 200-250 g. 30 minutes before the procedure 20 mg/kg Quercetin was administered via intraperitoneal route. In the IR groups, infrarenal abdominal aorta was clamped by an atraumatic microvascular clamp. After 120 minutes of ischemia and reperfusion was achieved for another 120 minutes. When reperfusion period ended, tissue samples were taken from the lungs. Malondialdehyde (MDA) level, superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) enzyme activity and histopathological parameters were compared.

Results: We found the MDA level in the IR group higher than the control group ($p < 0.0001$). Lower MDA level was found in the IR-Q group compared to the IR group ($p = 0.012$). SOD and CAT enzyme activity in the IR group was notably lower in the control group ($p < 0.0001$, $p < 0.001$, respectively). Higher SOD and CAT enzyme activities were found in the IR-Q group compared to the IR group ($p = 0.012$, $p < 0.001$, respectively). Neutrophil infiltration/aggregation, alveolar wall thickness and total lung injury score were notably higher in IR group than in C group ($p = 0.001$, $p = 0.002$, $p < 0.0001$, respectively). In addition, a statistically significant decrease was observed in the Quercetin treated group in neutrophil infiltration/aggregation, alveolar wall thickness and total lung injury score compared to the IR group ($p = 0.023$, $p = 0.022$, $p = 0.002$, respectively).

Conclusions: We determined that intraperitoneally administered Quercetin at a dose of 20 mg/kg 30 minutes before ischemia in rats reduces lipid peroxidation, oxidative stress and reduces the damage caused by IR in lung histopathology. Study findings suggest that Quercetin has a lung protective effect when administered before IR.

Key Words: Quercetin, Reperfusion Injury, Lung, Malondialdehyde, Superoxide Dismutase, Catalase

Öz.

Amaç: Quercetin antioksidan ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Literatürde daha önce Quercetin'in iskemi reperfüzyon hasarı üzerindeki etkisini araştıran hayvan deneyleri olmasına rağmen, alt ekstremitte iskemi-reperfüzyonun uzak organ üzerindeki etkisini içeren çalışmalar nadirdir.

Materyal ve Metod: 18 adet erkek Wistar Albino sıçan, her grupta 6 adet olmak üzere rastgele olarak Kontrol (C), İskemi-reperfüzyon (IR), IR-Quercetin, (IR-Q) 3 gruba ayrıldı. Ağırlıkları 200-250 gr arasındaydı. İşlemden 30 dakika önce intraperitoneal olarak 20 mg/kg Quercetin verildi. IR ve (IR-Q) gruplarında infrarenal abdominal aorta travmatik mikrovasküler klemple ile klemplendi. 120 dakika iskemiye takiben 120 dakika süreyle reperfüzyon sağlandı. Reperfüzyon süresi sona erdiğinde akciğerlerden doku örnekleri alındı. Malondialdehit (MDA) düzeyi, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) enzim aktivitesi ve histopatolojik parametreler karşılaştırıldı.

Bulgular: IR grubunda MDA düzeyini kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p < 0,0001$). IR-Q grubunda IR grubuna göre daha düşük MDA düzeyi bulundu ($p = 0,012$). IR grubundaki SOD ve CAT enzim aktivitesi kontrol grubunda belirgin şekilde daha düşüktü (sırasıyla $p < 0,0001$, $p < 0,001$). IR-Q grubunda IR grubuna göre daha yüksek SOD ve CAT enzim aktiviteleri bulundu (sırasıyla $p = 0,012$, $p < 0,001$). Nötrofil infiltrasyonu/agregasyonu, alveolar duvar kalınlığı ve toplam akciğer hasarı skoru, IR grubunda C grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti (sırasıyla $p = 0,001$, $p = 0,002$, $p < 0,0001$). Ayrıca, Quercetin ile tedavi edilen grupta nötrofil infiltrasyonu/agregasyonu, alveolar duvar kalınlığı ve toplam akciğer hasarı skoru IR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p = 0,023$, $p = 0,022$, $p = 0,002$).

Sonuç: Sıçanlarda iskemiden 30 dakika önce 20 mg/kg intraperitoneal olarak uygulanan Quercetin'in lipid peroksidasyonunu, oksidatif stresi azalttığını ve akciğer histopatolojisinde IR'nin neden olduğu hasarı azalttığını belirledik. Çalışma bulguları Quercetin'in IR öncesi uygulandığında akciğer koruyucu etkisi olduğunu düşündürüyor.

Anahtar kelimeler: Quercetin, Reperfüzyon Hasarı, Akciğer, Malondialdehit, Süperoksit Dismutaz, Katalaz

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Yiğit KILIÇ

Department of Pediatric Cardiac Surgery, Dr. Gazi Yasargil Training and Research Hospital, Diyarbakir, TÜRKİYE

E-mail: dr-yigit@yandex.com

Received / Geliş tarihi: 13.06.2022

Accepted / Kabul tarihi: 01.08.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1129662

Introduction

Ischemia reperfusion (IR) damage to skeletal muscle is inevitable in some clinical situations. Ischemia reperfusion injury causes a serious number of morbidity and mortality and its physiopathology has been investigated by many researchers so far. Inadequate or no blood supply for muscle tissue cause ischemia and when the blood supply is re-established reperfusion may unexpectedly cause increased ratio of mortality and morbidity due to extended inflammation and necrotic and apoptotic events caused by reactive oxygen species (ROS) (1). IR injury may not be limited to local muscle tissue and may spread to distant organs. Although thrombus or embolism is generally the main factor (2), there may be many reasons such as free-flap reconstruction, various orthopedic surgery and trauma (3,4).

Toxic ROS play a main role while tissue destruction and organ dysfunction develop after ischemia-reperfusion injury. Free radicals provide this effect by disrupting the structure of molecules in the cell like DNA, protein, lipid, and carbohydrate (5). During ischemic period, because of the decreasing phosphates rich in energy [adenosine triphosphate (ATP)], their degradation products' concentration level of tissue (hypoxanthine) elevates. However, hypoxanthine produces superoxide anions in the presence of oxygen and thus the peroxynitrite (OONO⁻) and hydroxyl radical (·OH) are produced (6). Inflammation and various enzymatic reactions produce reactive oxygen species (ROS, from a variety of enzymatic sources) that leads to organ dysfunction and damage. This organ dysfunction and ischemia reperfusion damage is not only limited to the ischemic area, but also spread to distant organs. As following IR damage to the extremities morbidity and mortality are generally caused by lung injury in the clinic, lungs are the main topic of this study. The interval between the ischemia and lung injury makes it even more interesting to find a cure to reduce this distal organ injury as this interval gives us an opportunity at the same time (7). Pulmonary edema develops due to increased vascular permeability following lung damage. Previous studies have shown that inflammatory mediators, neutrophils and partially free oxygen radicals have a role in remote organ damage caused by ischemia reperfusion (8). Various pharmacological agents have been tried in treatment to limit or prevent this damage to the remote organ (9). However, as far as we can tell, no studies have examined the effects of this compound on the lungs following IR damage to the muscles.

Antioxidants have scavenging and suppressing effect on free radicals. In this way, they inhibit or deactivate the effect of oxidants in various ways (10,11). ROS formation is decreased by antioxidant treatment. Thus, this prevents IR-induced tissue damage and organ dysfunction. Nowadays, a rising interest has occurred for natural antioxidants defending the human body against ROS and free radicals (12). Nearly all plant materials including plant based food products have these natural antioxidants have phenolic compounds (13). Flavonoids are the main group of the antioxidants.

They also include flavanols, flavanones and flavanonols (14).

Antioxidant rich diets are also supported in the society nowadays. By scavenging free radicals these diets help to reduce the risk of many diseases including cancers, cardiac diseases. Many leaves, fruits, vegetables and grains contain Quercetin, which is the most putative flavanol (15). Flavonoids have an important role as an antidiabetic, antioxidative, anti-inflammatory, and antitumor agent (16,17). Quercetin has proven effects in inhibiting damage of oxidation to various tissues such as brain, pancreas, urinary bladder, heart, kidney, liver and cavernosal tissues (18). Besides being a strong antioxidant, Quercetin is a radical scavenger (19). Our aim was to examine the preventive effect of Quercetin on remote organ after IR in experimental muscle injury. For this purpose biochemical [Malondialdehyde (MDA), Superoxide Dismutase (SOD), Catalase (CAT) enzyme activity level] and histopathological parameters were analyzed.

Materials and Methods

Animals and Experimental Protocol

The procedures in the experiment were carried out according to the permission of the Gazi University Institutional Local Animal Care and Use Committee (Ethical number: G.Ü.E.T-16-066). Wistar Albino rats (n= 18) between the age of 10 and 12 weeks and weighing between 200-250 g were used. The rats were housed in a temperature 20-21 °C and maintained on a 12/12 reversed light cycle and until 2 hours before the anesthesia procedure all had access to food freely.

Rats were anesthetized by intramuscular xylazine hydrochloride 10 mg/kg (Alfazyne, 2%; Ege Vet, Ltd., Izmir, Türkiye) and ketamine (Ketalar; Parke-Davis; Pfizer, Inc., New York, NY, USA) at 75 mg/kg. Midline laparotomy was done under general anesthesia.

Rats were casually divided into three groups (n=6) as; Control (C), Ischemia-reperfusion (IR), IR-Quercetin group.

Control group: After Midline laparotomy no additional surgical intervention was performed. After 4 hours lung tissue was collected and animals were sacrificed.

IR group: Infrarenal segment of the aorta was clamped with a vascular clamp. Then, 2 hours later the clamp was removed and reperfusion was allowed for 2 more hours. In the end, lung tissue was collected and rats were sacrificed.

IR group with Quercetine: 20 mg.kg⁻¹ Quercetine (Quercetin Anhydrous, Sigma-Aldrich, Q4951-10G) was given intraperitoneally for 30 min before the ischemia period. After Midline laparotomy infrarenal segment of the aorta was clamped with a vascular clamp. Then, 2 hours later the clamp was removed and reperfusion was allowed for 2 more hours. After collecting lung tissue samples at the end of the reperfusion period, which lasted 2 hours, rats were sacrificed.

Intracardiac blood samples (up to 10 ml) were obtained.

Histopathological and biochemical parameters were analyzed after the reperfusion period (20).

Oxidative and antioxidant Parameters

Lung tissue was washed with deionized, cold (4 °C) water to discard blood contamination and then homogenized with Heidolph Instruments homogenizer (GMBH & CO KG Diach 900 Germany R) at 1000 U for about 3 min. Initial preparation of the tissues is required for measurements on cell content. After 60 min. of centrifugation at 10,000 g the upper clear layer was taken. After reduction of NBT to NBTH₂ measurement of absorbance increase at 560 nm was the main method used for SOD activity measurement (21). The amount of enzyme protein resulted in fifty per cent inhibition in NBTH₂ reduction rate was defined as one unit of SOD activity and U/mg protein was used to express.

To measure MDA levels Van Ye et al method was used, thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) assay (22). MDA level, as MDA or similar substances react with TBA and this reaction results in production of pink pigment with an absorption maximum of 532 nm. Samples mixed with 20% (w/v) trichloroacetic acid in room temperature and the precipitate is then centrifuged at 3000 rpm for 10 min. An aliquot of the supernatant is then placed into an equal volume of 0.6% (w/v) TBA in a boiling water bath for 30 min. Sample and blank absorbance were read at 532 nm (UV/VIS-1601 Shimadzu Spectrophotometer, Japan) after cooling and the results expressed as nmol/mg protein, based on a standard graph where 1,1,3,3-tetramethoxypropane has been used as the MDA standard. Lowry O method is used to determine the samples' protein levels and bovine serum albumin was used as standard protein (23).

Measurement of absorbance decrease due to H₂O₂ consumption at 240 nm by Aebi H method was used for CAT activity (24).

Histopathological Analysis

10% neutral formalin solution was used to fix in after lung tissue samples were removed. After that, same histologist, who was blinded to the study examined the lungs with light microscopy. A 200-400 times magnified microscopy was

used to evaluate a total of 10 random hematoxylin and eosin (H&E) stained sections. Light microscope was used to examine stained slides. Lung injury degree was measured by using infiltration of neutrophils and thickness of alveolar walls. A score was given to each parameter and 0 point for any, 1 point for quite little, 2 points for middle, 3 points for severe. Total lung injury score was calculated by adding the two scores (25).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with SPSS 20.0 statistical software (SPSS, Chicago, IL, USA). $p < 0.05$ was considered to indicate a statistically significant difference. The data were expressed as Mean \pm Standard Deviation (Mean \pm SD) and histopathological parameters median (25%-75%). Shapiro-Wilk test was used to analyze each categorical variable. Bonferroni Correction test, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U tests were used to test histopathological and biochemical parameters.

Results

Histopathological evaluation

Normal lung tissue morphology is shown by H&E staining in Figure 1. Severe acute inflammatory processes, degenerative cells, neutrophils, macrophages and hemorrhage were detected in the IR group (Fig. 2). The IR-Q group showed hemorrhage, inflammation, vascular congestion and edema, too (Fig. 3). But the key point is the acute inflammatory process was mild. Quercetin significantly prevented degenerative changes of the lung. Fig. 3 shows an improvement of the inflamed lung tissue morphology in the quercetin treated group (Group IR-Q). Histopathological changes in Group IR-Q were significantly less than IR group. In group IR total lung injury score, neutrophil infiltration/aggregation and alveolar wall thickness were notably higher compared to the group C ($p = 0.001$, $p = 0.002$, $p < 0.0001$, respectively). In addition, there was statistically significant decrease in alveolar wall thickness, neutrophil infiltration/aggregation, and total lung injury score in the IR-Q group ($p = 0.023$, $p = 0.022$, $p = 0.002$, respectively) (Table 1).

Table 1. Histopathological data of lung tissue [Median (25%-75%)]

	Group C (n=6)	Group I/R (n=6)	Group IR-Q (n=6)	p**
Neutrophil infiltration/ aggregation	0 (0-1)	2.5 (1-3)*	1 (0-1)&	0.003
Alveolar wall thickness	0 (0-1)	2 (1-3)*	0.5 (0-1)&	0.001
Total score	1 (0-1)	4 (2.75-6)*	1.5 (0-2.25)&	<0.0001

C: Control, I/R: Ischemia/Reperfusion, IR-Q: Ischemia Reperfusion- Quercetin

p **Significance level with Kruskal Wallis test $p < 0.05$

* $p < 0.05$: compared to Group C

& $p < 0.05$: Compared to Group I/R

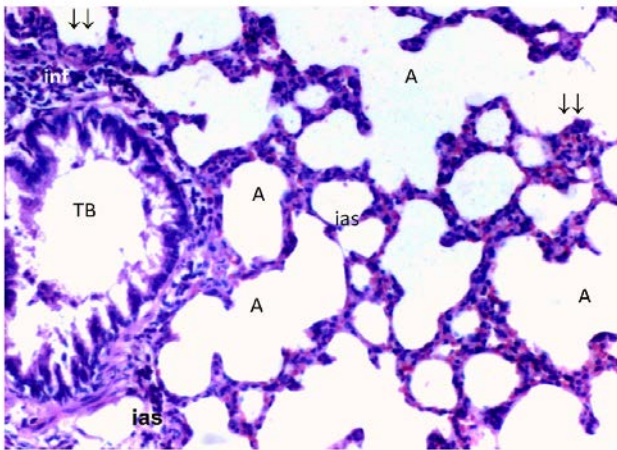


Figure 1. Control group: Normal appearance of lung tissue. (H&E: hematoxylin and eosin X100) (A: Alveoli, TB: Terminal bronchiole, ias: interalveolar septum, inf: inflammation, ↓↓: (septum) thickening).

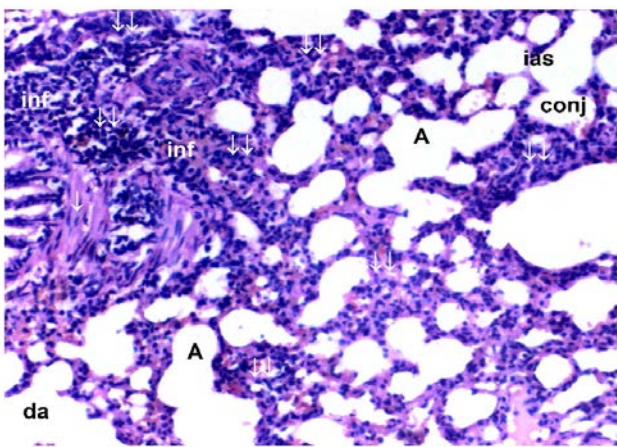


Figure 2. I/R group: Light microscopic view of lung tissue; (H&E: hematoxylin and eosin X100) Degenerative cells, severe acute inflammatory processes, neutrophils, macrophages and hemorrhage were seen in the IR group. (A: Alveoli, da: ductus alveolaris, ias: interalveolar septum, inf: inflammation, ↓↓: (septum) thickening, ↓: pulmonary vessel thickening, conj: capillary congestion).

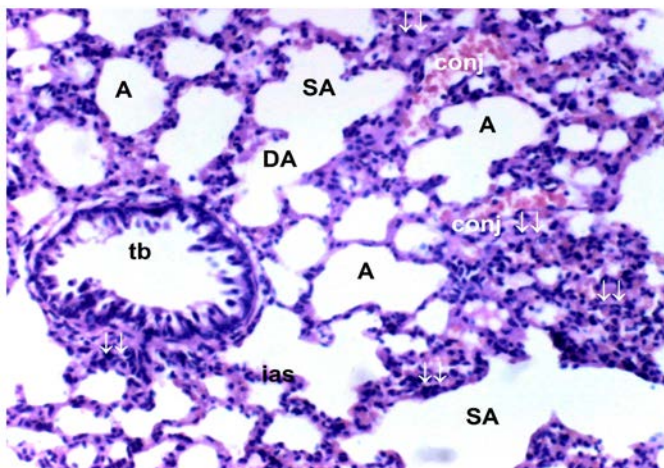


Figure 3. IR-QUERCETIN group: Light microscopic view of lung tissue; (H&E: hematoxylin and eosin X100) Acute inflammatory process was mild. Administration of Quercetin in rats significantly prevented degenerative changes in the lung. (A: Alveoli, tb: terminal bronchiole, da: ductus alveolaris, SA: saccus alveolaris, ias: interalveolar septum, inf: inflammation, ↓↓: (septum) thickening, conj: capillary congestion).

Biochemical Evaluation

Lung tissue MDA levels and CAT ,SOD enzyme activities in groups were shown in figure 4,5,6. Our findings showed that MDA level in the IR group was significantly higher compared to the control group ($p < 0.0001$). MDA level in the IR-Q group was significantly lower than the IR group ($p = 0.012$) (Figure 4). Lower SOD and CAT enzyme activity were detected in IR group compared to the control group ($p < 0.0001$, $p < 0.001$, respectively). When compared to IR group, SOD and CAT enzyme activities were fairly higher in the IR-Q group ($p < 0.001$, $p = 0.012$, respectively) (Figure 5,6).

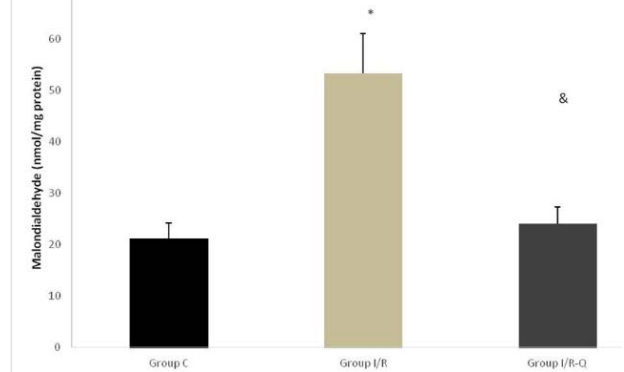


Figure 4. Malondialdehyde level of lung tissue
C:Control, I/R:Ischemia/Reperfusion, IR-Q: Ischemia Reperfusion-Quercetin

* $p < 0.05$: compared to Group C, & $p < 0.05$: Compared to Group I/R

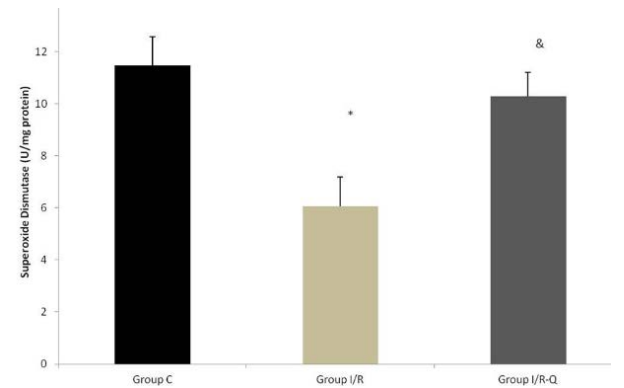


Figure 5. Superoxide Dismutase enzyme activity of lung tissue
C:Control, I/R:Ischemia/Reperfusion, IR-Q: Ischemia Reperfusion-Quercetin

* $p < 0.05$: compared to Group C, & $p < 0.05$: Compared to Group I/R

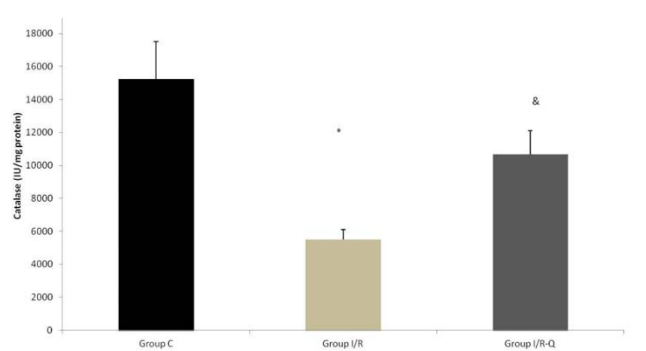


Figure 6. Catalase enzyme activity of lung tissue
C:Control, I/R:Ischemia/Reperfusion, IR-Q: Ischemia Reperfusion-Quercetin

* $p < 0.05$: compared to Group C, & $p < 0.05$: Compared to Group I/R

Discussion

In the present study, as lung related problems caused by extremity IR injury are the major causes of morbidity and mortality in our clinical experience, we demonstrated that Quercetin treatment prevents remote organ (lung) damage caused by IR injury, helps to maintain lung tissue morphology and attenuates IR induced lipid peroxidation. IR injury initiates a sequence of events that results in cellular damage and organ dysfunction (26). As a prominent component of the multiple organ dysfunction syndrome acute lung injury is the main cause of the lethal events associated with IR injury (27). Neutrophil activation has an important role in IR damage. By inflammatory cytokine production and release of oxygen free radicals endothelial cell damage occurs and causes major pathological damage in lung injury (28). Generation of inflammatory cytokines like IL-6 is prevented by Quercetin and reperfusion injury is decreased (29).

Free oxygen radicals occur during IR injury have an important role in the tissue damage. So antioxidant agents are beneficial for the physiopathological changes appear during IR. We investigated Quercetin as a protective agent for remote organ injury after skeletal muscle IR injury. Free oxygen radicals cause lipid peroxidation due to peroxidation of polyunsaturated fatty acids in the cell membrane (30). Formation of lipid peroxides such as the MDA is caused by oxidation of polyunsaturated fatty acids. This also causes enzymatic or chemical deterioration by O_2^- or OH (31). Lipid peroxidation triggered by oxygen free radicals is one of the important causes of lung injury (32). In our study, after muscle IR we measured MDA levels in the lung as lipid peroxidation marker and lung damage was found to be associated with high MDA levels (33). In our study, Quercetin as an inhibitor of lipid peroxidation significantly decreases the MDA levels. Lipid peroxidation leads to structural and functional damage to the cells and that results in cellular injury (34). SOD and CAT are antioxidants produced endogenously and take role in protecting the cell against ROS by catalysing their conversion to less reactive species (30,31,34). SOD converts superoxide radicals (O_2^-) to hydrogen peroxide (H_2O_2) and oxygen (O_2). SOD activity of lung tissue was significantly reduced in the IR group compared with C group and by treatment of Quercetin increased tissue SOD activity was observed compared to IR group. CAT is primary enzymatic defence against H_2O_2 generation. Statistically significant difference in the CAT enzyme activity was found between IR and C groups. Tissue CAT enzyme activity was notably elevated in IR-Q group compared to IR group.

In the present study, in the IR group disruption of alveolar architecture was indicated clearly by light microscopy. Also neutrophil infiltration in histopathological sections in the IR group was observed. However, Quercetin decreased this histological damage in sections from the IR-Q group. It appears that Quercetin can significantly attenuate leukocyte recruitment in the lung tissues.

Flavonoids play an important role as an anti-inflammatory, antitumor and antioxidative agent. Vegetables, seeds and fruits naturally have Quercetin as a flavonoid. It has a strong antioxidant capacity and especially protective activity against

free radical and oxidative tissue damage (35). Quercetin's protective effect against IR injury in several organs like ovary, liver and heart was shown in earlier studies (18, 36). Recently, Quercetin's neuroprotective and antioxidant effect has been demonstrated (37). Liu et al. have found that Quercetin shows protective effect by decreasing MDA levels in myocardial IR injury (36). We have found increased tissue MDA levels in IR group compared to control group. But in the quercetin treated group MDA levels were decreased. Lipid peroxidation was attenuated notably in Quercetin treated group.

SOD, CAT as antioxidant enzymes play important role in IR injury. In previous studies it has been shown that Quercetin has a protective effect against IR injury in heart, skeletal muscle, renal tissue by increasing SOD and CAT activities (36,38). Our findings for remote organ ischemia reperfusion injury treated with Quercetin were similar with previous studies for IR injury of primer organ. Lung tissue SOD and CAT activity treated with Quercetin was increased compared to the IR group. There are studies reported the protective effects of Quercetin on lung inflammation, lung cancer, and lipopolysaccharide (LPS)-induced oxidative stress in the lung (39). Huang et al. (40) also found similar results with us on their experimental study. Quercetin pretreatment reduced inflammation and oxidative stress in rats with LPS-induced acute lung injury. But we still don't know the exact mechanism of quercetin on enzyme activities.

Based on the present findings, pretreatment with Quercetin can reduce lung injuries resulting from muscle IR. Inhibition of neutrophil aggregation, as well as increase in antioxidant enzymes in the injured lung, might be the underlying mechanisms. Further research is required to confirm the clinical effectiveness of this compound.

Conclusion

We determined 20 mg.kg⁻¹ Quercetin administered intraperitoneally 30 minutes before ischemia reduces oxidative stress, lipid peroxidation and decreases the damage caused by IR in rats' lung histopathology. Quercetin applied before IR in rats has a protective effect. We believe that when the findings of our study are supported by other studies, the protective effects of Quercetin on IR damage will be demonstrated in detail and the indications for use will expand.

Ethical Approval: Gazi University Institutional Local Animal Care and Use Committee (Ethical number: G.Ü.E.T-16-066).

Author Contributions:

Concept: M.A., Y.K.

Literature Review: G.L.O., Y.K.

Design: M.K., Y.K.

Data acquisition: A.Ö., Y.K.

Analysis and interpretation: Y.K., A.K., T.M., G.K., M.K.

Writing manuscript: Y.K.

Critical revision of manuscript: M.A., Y.K.

Conflict of Interest: None

Financial Disclosure: None

References

- Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovasc Surg* 2002;10:620–30.
- Earnshaw JJ. Demography and etiology of acute leg ischemia. *Semin Vasc Surg* 2001;14:86–92.
- Sotoudeh A, Takhtfooladi MA, Jahanshahi A, Asl AHK, Takhtfooladi HA, Khansari M. Effect of N-acetylcysteine on lung injury induced by skeletal muscle ischemia-reperfusion. *Histopathological study in rat model. Acta Cir Bras* 2012;27:168–71.
- Takhtfooladi MA, Jahanshahi A, Jahanshahi G, Sotoudeh A, Takhtfooladi HA, Khansari M. Protective effect of N-acetylcysteine on kidney as a remote organ after skeletal muscle ischemia-reperfusion. *Acta Cir Bras*. 2012 Sep;27(9):611-5. doi: 10.1590/s0102-86502012000900004. PMID: 22936085.
- Köksal E, Gülçin I, Beyza S, Sarikaya O, Bursal E. In vitro antioxidant activity of silymarin. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2009 Apr;24(2):395-405. doi: 10.1080/14756360802188081. PMID: 18830883.
- Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull* 2004;70:71-86.
- Pedro C, Susimeire G. Ischemia/reperfusion-induced lung injury prevention: many options, no choices. *J Bras Pneumol*. 2016;42(1):7-8.
- Takhtfooladi H, Takhtfooladi M, Moayer F, Mobarakeh S. Melatonin attenuates lung injury in a hind limb ischemia-reperfusion rat model. *Rev Port Pneumol* (2006). 2015 Jan-Feb;21(1):30-5. doi: 10.1016/j.rppnen.2014.01.010. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25854133.
- Takhtfooladi MA, Takhtfooladi HA, Sedaghatfar H, Shabani S. Effect of low-level laser therapy on lung injury induced by hind-limb ischemia/reperfusion in rats. *Lasers Med Sci*. 2015 Aug;30(6):1757-62. doi: 10.1007/s10103-015-1786-6. Epub 2015 Jul 9. PMID: 26155904.
- Kalin P, Gulcin I, Goren AC. Antioxidant activity and polyphenol content of cranberries (*Vaccinium macrocarpon*). *Rec Nat Prod* 2015;9:496–502.
- Sehitoglu MH, Han H, Kalin P, Gülçin İ, Ozkan A, Aboul-Enein HY. Pistachio (*Pistacia vera* L.) gum: a potent inhibitor of reactive oxygen species. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2015 Apr;30(2):264-9. doi: 10.3109/14756366.2014.915395. Epub 2014 Jun 18. PMID: 24939094.
- Gulcin I. In vitro prooxidant effect of caffeine. *J Enzym Inhib Med Chem* 2008;23:149–52.
- Cetinkaya Y, Göçer H, Menzek A, Gülçin I. Synthesis and antioxidant properties of (3,4-dihydroxyphenyl)(2,3,4-trihydroxyphenyl)methanone and its derivatives. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2012 Apr;345(4):323-34. doi: 10.1002/ardp.201100272. Epub 2011 Dec 7. PMID: 22147548.
- Gülçin I, Elias R, Gepdiremen A, Chea A, Topal F. Antioxidant activity of bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Stephania rotunda*: cepharanthine and fangchinoline. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2010 Feb;25(1):44-53. doi: 10.3109/14756360902932792. PMID: 20030508.
- Gülçin İ, Tel AZ, Kirecci E. Antioxidant, antimicrobial, antifungal and antiradical activities of *Cyclotrichium niveum* (Boiss.) Manden and Scheng. *Int J Food Propert* 2008;11:450–71.
- Sinha R, Srivastava S, Joshi A, Joshi UJ, Govil G. In-vitro anti-proliferative and anti-oxidant activity of galangin, fisetin and quercetin: role of localization and intermolecular interaction in model membrane. *Eur J Med Chem*. 2014 May 22;79:102-9. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.04.002. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24727463.
- Burak C, Wolfram S, Zur B, Langguth P, Fimmers R, Altehald B, et al. Effect of alpha-linolenic acid in combination with the flavonol quercetin on markers of cardiovascular disease risk in healthy, non-obese adults: A randomized, double-blinded placebo-controlled crossover trial. *Nutrition*. 2019 Feb;58:47-56. doi: 10.1016/j.nut.2018.06.012. Epub 2018 Jul 12. PMID: 30278429.
- Chen YW, Chou HC, Lin ST, Chen YH, Chang YJ, Chen L, et al. Cardioprotective Effects of Quercetin in Cardiomyocyte under Ischemia/Reperfusion Injury. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:364519. doi: 10.1155/2013/364519. Epub 2013 Mar 14. PMID: 23573126; PMCID: PMC3612448.
- Gülçin İ, Elmastas M, Aboul-Enein HY. Determination of antioxidant and radical scavenging activity of basil (*Ocimum basilicum*) assayed by different methodologies. *Phytother Res* 2007;21:354–61.
- Kılıç Y, Özer A, Tatar T, Zor MH, Kirişçi M, Kartal H, et al. Effect of picoside II on hind limb ischemia reperfusion injury in rats. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Jun 26;11:1917-1925. doi: 10.2147/DDDT.S132401. PMID: 28721011; PMCID: PMC5500556.
- Durak I, Canbolat O, Kavutçu M, Oztürk HS, Yurtarslani Z. Activities of total, cytoplasmic, and mitochondrial superoxide dismutase enzymes in sera and pleural fluids from patients with lung cancer. *J Clin Lab Anal*. 1996;10(1):17-20. doi: 10.1002/(SICI)1098-2825(1996)10:1<17::AID-JCLA4>3.0.CO;2-I. PMID: 8926562.
- Van Ye TM, Roza AM, Pieper GM, Henderson J Jr, Johnson CP, Adams MB. Inhibition of intestinal lipid peroxidation does not minimize morphologic damage. *J Surg Res*. 1993 Nov;55(5):553-8. doi: 10.1006/jsre.1993.1183. PMID: 8231175.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951 Nov;193(1):265-75. PMID: 14907713.
- Aebi H. Catalase. In: H.U. Bergmeyer (Ed): *Methods of Enzymatic Analysis*, Academic Press, New York and London, 1974; pp.673-677.
- Tuncay A, Sivgin V, Ozdemirkan A, Sezen SC, Boyunaga H, Kucuk A, et al. The Effect of Cerium Oxide on Lung Tissue in Lower Extremity Ischemia Reperfusion Injury in Sevoflurane Administered Rats. *Int J Nanomedicine*. 2020 Oct 6;15:7481-7489. doi: 10.2147/IJN.S263001. PMID: 33116483; PMCID: PMC7547779.
- Akbas H, Ozden M, Kanko M, Maral H, Bulbul S, Yavuz S, et al. Protective antioxidant effects of carvedilol in a rat model of ischaemia-reperfusion injury. *J Int Med Res*. 2005 Sep-Oct;33(5):528-36. doi: 10.1177/147323000503300508. PMID: 16222886.
- Abola MTB, Gollidge J, Miyata T, Rha SW, Yan BP, Dy TC, et al. Asia-Pacific Consensus Statement on the Management of Peripheral Artery Disease: A Report from the Asian Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Disease Asia-Pacific Peripheral Artery Disease Consensus Statement Project Committee. *J Atheroscler Thromb*. 2020 Aug 1;27(8):809-907. doi: 10.5551/jat.53660. Epub 2020 Jul 4. Erratum in: *J Atheroscler Thromb*. 2020 Dec 1;27(12):1374. Erratum in: *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(3):304. PMID: 32624554; PMCID: PMC7458790.
- Harkin DW, Barros D'sa AA, McCallion K, Hoper M, Halliday MI, Campbell FC. Circulating neutrophil priming and systemic inflammation in limb ischaemia-reperfusion injury. *Int Angiol*. 2001 Mar;20(1):78-89. PMID: 11455935.

29. Zahedi M, Ghiasvand R, Feizi A, Asgari G, Darvish L. Does Quercetin Improve Cardiovascular Risk factors and Inflammatory Biomarkers in Women with Type 2 Diabetes: A Double-blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2013 Jul;4(7):777-85. PMID: 24049596; PMCID: PMC3775217.
30. Birdane FM, Cemek M, Birdane YO, Gülçin I, Büyükkuroğlu ME. Beneficial effects of *Foeniculum vulgare* on ethanol-induced acute gastric mucosal injury in rats. *World J Gastroenterol.* 2007 Jan 28;13(4):607-11. doi: 10.3748/wjg.v13.i4.607. PMID: 17278229; PMCID: PMC4065985..
31. Pérez JM, Arenas FA, Pradenas GA, Sandoval JM, Vázquez CC. *Escherichia coli* YqhD exhibits aldehyde reductase activity and protects from the harmful effect of lipid peroxidation-derived aldehydes. *J Biol Chem.* 2008 Mar 21;283(12):7346-53. doi: 10.1074/jbc.M708846200. Epub 2008 Jan 22. PMID: 18211903.
32. Olguner C, Koca U, Kar A, Karci A, İşlekel H, Canyılmaz M, et al. Ischemic preconditioning attenuates the lipid peroxidation and remote lung injury in the rat model of unilateral lower limb ischemia reperfusion. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006 Feb;50(2):150-5. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.00938.x. PMID: 16430534.
33. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1990;86:421–3.
34. Henderson PW, Singh SP, Weinstein AL, Nagineni V, Rafii DC, Kadouch D, et al. Therapeutic metabolic inhibition: hydrogen sulfide significantly mitigates skeletal muscle ischemia reperfusion injury in vitro and in vivo. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Dec;126(6):1890-1898. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181f446bc. PMID: 21124129.
35. Hazafa A, Rehman KU, Jahan N, Jabeen Z. The Role of Polyphenol (Flavonoids) Compounds in the Treatment of Cancer Cells. *Nutr Cancer.* 2020;72(3):386-397. doi: 10.1080/01635581.2019.1637006. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31287738.
36. Liu H, Guo X, Chu Y, Lu S. Heart protective effects and mechanism of quercetin preconditioning on anti-myocardial ischemia reperfusion (IR) injuries in rats. *Gene.* 2014 Jul 15;545(1):149-55. doi: 10.1016/j.gene.2014.04.043. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24769323.
37. Dok-Go H, Lee KH, Kim HJ, Lee EH, Lee J, Song YS, et al. Neuroprotective effects of antioxidative flavonoids, quercetin, (+)-dihydroquercetin and quercetin 3-methyl ether, isolated from *Opuntia ficus-indica* var. *saboten*. *Brain Res.* 2003 Mar 7;965(1-2):130-6. doi: 10.1016/s0006-8993(02)04150-1. PMID: 12591129.
38. Zhang W, Wang Y, Yang Z, Qiu J, Ma J, Zhao Z, et al. Antioxidant treatment with quercetin ameliorates erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Biosci Bioeng.* 2011 Sep;112(3):215-8. doi: 10.1016/j.jbiosc.2011.05.013. Epub 2011 Jun 14. PMID: 21664865.
39. Sul OJ, Ra SW. Quercetin Prevents LPS-Induced Oxidative Stress and Inflammation by Modulating NOX2/ROS/NF-κB in Lung Epithelial Cells. *Molecules.* 2021 Nov 17;26(22):6949. doi: 10.3390/molecules26226949. PMID: 34834040; PMCID: PMC8625571.
40. Huang R, Zhong T, Wu H. Quercetin protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats through suppression of inflammation and oxidative stress. *Arch Med Sci.* 2015 Apr 25;11(2):427-32. doi: 10.5114/aoms.2015.50975. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25995762; PMCID: PMC4424260.

Boyun Ağrısına Manyetik Rezonans Görüntüleme Şart mı? Is Magnetic Resonance Imaging Necessary For Neck Pain?

Neslihan SORAN¹ , Serap SATIŞ² 

¹Konya Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü, Konya, TÜRKİYE

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp Ve Rehabiliyaon Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Boyun ağrısı olan hastalarda ekonomik olarak maliyeti yüksek olan manyetik rezonans görüntüleme bulgularının klinik ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmaya Ocak-Aralık 2019 tarihlerinde boyun ağrısı şikayeti ile başvuran ve manyetik rezonans görüntüleme yapılan hastalar dahil edildi. Görüntüleme normal olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı; yaş, cinsiyet ve ağrı skalaları karşılaştırıldı. Ayrıca en sık gözlenen tekli ve çoklu bulgular değerlendirildi.

Bulgular: Boyun ağrısı şikayeti olup görüntüleme de normal olan hastaların sayısı 21; patolojik bulgu olanların sayısı 130 idi. Yaş ortalamaları sırasıyla, 37.23±14.96 ile 45.66±13.24 olup aradaki fark gruplar arasında anlamlıydı (p=0,023). Ağrı skalası; 7.09±0.94 ile 7.03±1.20 olarak bulundu, gruplar arasında fark gözlenmedi (p=0,782). Görüntülemesi normal olan grupta 15 kadın 6 erkek; diğer grupta da 99 kadın 31 erkek hasta vardı; cinsiyet açısından gruplar arasında fark gözlenmedi (p=0,411). Tek görüntüleme bulgusu olan hasta sayısı 54 olup; 21 hasta ile en fazla olan görüntüleme bulgusu bulging olup protrüzyon-düzleşme 25 (%19.2) birlikteliği en fazla idi.

Sonuç: Boyun ağrısı şikayeti olan hastaların ağrı ve görüntüleme bulguları arasında ilişki gözlenmesi bu hastalarda ayrıntılı öykü ve fizik bakınının, ekonomik maliyeti yüksek olan manyetik rezonans görüntülemeden daha önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Boyun ağrısı, Manyetik rezonans Görüntüleme, Ağrı

Abstract

Background: We aimed to investigate the clinical relevance of magnetic resonance imaging findings which is the economically expensive, in patients with neck pain.

Materials and Methods: The patients who underwent magnetic resonance imaging between January and December 2019 with the complaint of neck pain were included in the study. Imaging was divided into two groups as normal and non-normal; Age, gender and pain scales were compared. In addition, the most common single and multiple findings were evaluated.

Results: The number of patients with normal imaging was 21; The number of patients with pathological imaging were 130. The mean ages were 37.23±14.96 and 45.66±13.24, respectively, and the difference was statistically significant between the groups (p=0.023). Pain scale; It was found to be 7.09±0.94 and 7.03±1.20, and there was no statistically significant difference between the groups (p=0.782). In the group with normal imaging, 15 females and 6 males; there were 99 female and 31 male patients in the other group; There was no difference between the groups in terms of gender (p=0.411). The number of patients with a single imaging finding was 54; Bulging was the most common imaging finding with 21 patients, and the association of Protrusion-Straightening 25 (19.2%) was the highest.

Conclusions: The lack of a relationship between pain and imaging findings in patients with neck pain suggests that detailed history and physical examination may be more important than magnetic resonance imaging, which has a high cost.

Keywords: Neck pain, Magnetic resonance imaging, Pain

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Serap SATIŞ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabiliyaon Ana Bilim
Dalı,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: mdseraps@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 01.08.2022

Kabul tarihi / Accepted: 08.08.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1152328

Giriş

Boyun ağrısı yaşam boyunca insanları %40-70 oranında etkiler ve yaklaşık %15'i kronikleşir (1). Boyundaki ağrı kaynakları; tendonlar, bağlar, paraservikal kaslar, intervertebral diskler, servikal sinir kökleri ve faset eklemlerdir (2). Ağrının en sık nedeni dejenerasyondur. Omurga dışı organ ve dokulardan yansıyan ağrı şeklinde de ortaya çıkabileceği gibi (3), kasların zorlanması, kamçı yaralanmaları, faset sendromu, miyofasyal ağrı, diskojenik ağrı ve romatoid artrit, ankilozan spondilit, polimiyaljiya romatika gibi romatizmal hastalıklar veya kemik metastazları da ağrıya neden olabilir.

Kronik boyun ağrısında, ağrı nedeni olabilecek hastalıklar iyi bilinmeli ve bunlara yönelik muayenede yapılmalıdır(4).

Boyun ağrısı, tanısında anamnez, fizik muayene, nörofizyolojik çalışmalar ve radyolojik görüntüleme önemlidir. Manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) boyun ağrılı hastalarda bölgenin patolojilerini değerlendirmek amacıyla çok sık başvurulur.

MRG ile saptanan bulgular direkt olarak hastanın şikayetlerine yorumlanmakta ve ağrıya neden olabilecek diğer nedenlerin araştırılmasını geciktirmektedir. MRG sonucuna göre direkt medikal veya fizik tedavi yöntemleri belirlenmektedir.

Ekonomik olarak maliyeti yüksek olan MRG günümüzde pokliniklerde çok sık kullanılmakta olup, fizik muayene göz ardı edilmektedir ve olası diğer tanılardan uzaklaşmaktadır. Bu çalışmanın amacı MRG bulgular ile klinik uyumu araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Araştırma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilip; çalışma öncesi Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (HRU/21,06,26).

Ocak-Aralık 2019 tarihleri arasında boyun ağrısı şikayeti olan hastalar retrospektif incelendi. Servikal MRG olan hastalar hastane sisteminden çıkarıldı, hastaların yaş, cinsiyet ve vizüel analog skalaları kaydedildi. Servikal bölgeden cerrahi geçirmiş olanlar ve son üç ay içinde tedavi alan hastalar (medikal, fizik tedavi vs) çalışma dışı bırakıldı.

Servikal MRG'de patoloji olmayanlar grup 1; patoloji olanlar grup 2 olarak ikiye ayrıldı. Her iki grup arasında; cinsiyet, yaş ve visuel analog skala (VAS) değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca, servikal MRG'de olan patolojiler gruplandırıldı ve hasta sayısı, yaş, cinsiyet ve VAS skorları hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler SPSS (Statistical Package for Social Science sför Windows version 22.0 SPSS, Chicago, IL, USA) programıyla değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, sayılar ve yüzdelerle ifade edildi.

Normal dağılım gösteren sürekli verilerin karşılaştırılmasında Student's t-test ve normal dağılım göstermeyen grupta Mann-Whitney U testi kullanıldı. istatistik anlamlılık düzeyi %5 ($p < 0,05$) olarak kabul edildi.

Bulgular

Yaş ortalamaları 44.49 ± 13.76 yıl olan 151 hasta değerlendirildi. Hastaların; 114 (% 75.49)'u kadın, 37 (% 24.51)'ü erkek idi. Boyun ağrısı şikayeti olup MRG normal olan hastaların sayısı 21; patolojik bulgu olanların sayısı 130 idi. Yaş ortalamaları sırasıyla, 37.23 ± 14.96 ile 45.66 ± 13.24 olup aradaki fark gruplar arasında anlamlıydı ($p = 0,023$). VAS; 7.09 ± 0.94 ile 7.03 ± 1.20 olarak bulundu, gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p = 0,782$). Normal olan MRG grubunda 15 kadın 6 erkek; diğer grupta da 99 kadın 31 erkek hasta vardı; cinsiyet açısından gruplar arasında fark gözlenmedi ($p = 0,411$). Veriler tablo 1 de özetlendi.

Tek MRG bulgusu olan hasta sayısı 54 olup; 21 hasta ile en fazla olan MRG bulgusu bulging idi. Sadece düzleşmesi olan hastaların yaş ortalaması ve VAS değerleri diğerlerine göre daha düşük; spondilozu olan hastaların yaş ortalaması yüksekti; VAS ise bu grupta ve ekstrüde disk olan hastada yüksekti. Tüm veriler tablo 2 de verildi.

Çoklu MRG bulgusu olan hastalar tablo 3'de sunuldu. protrüzyon-düzleşme 25 (% 19.2); düzleşme-bulging 15 (% 11.5) olan hastalar en fazla çoklu MRG bulguları idi. Bulging-spondiloz bulgusu olan hastaların yaş ortalamaları; protrüzyon-bulging ve spondiloz-spondilolistezis olan hastaların VAS'ı en yüksekti.

Tablo 1. Veilerin gruplar arası karşılaştırılması (veriler Ortalama \pm St. Sapma olarak verildi)

	Grup 1 (n=21)	Grup 2 (n=130)	p
Yaş	$37.23 \pm 14.96^*$	$45.66 \pm 13.24^*$	0,023
VAS	$7.09 \pm 0.94^*$	$7.03 \pm 1.20^*$	0.782
Cinsiyet (kadın\erkek)	15\6	99\31	0,411

*Ortalama \pm St. Sapma olarak sunuldu.

Tablo 2. Tek manyetik rezonans görüntüleme bulgularının dağılımı

	n	%	Yaş*	VAS*	Kadın\Erkek
Bulging	21	16,2	49.19 ± 10.11	7.71 ± 0.71	18\3
Protrüzyon	15	11,5	42.46 ± 10.52	7.93 ± 0.70	11\4
Düzleşme	14	10,8	37.92 ± 10.14	6.42 ± 1.22	14\0
Spondiloz	3	2,3	62.00 ± 18.33	8	1\2
Ekstrüde	1	0,8	55	9	1\0

* Ortalama \pm St. Sapma olarak sunuldu.

Tablo 3. Çoklu manyetik rezonans görüntüleme bulgularının dağılımı

	n	%	Yaş*	VAS*	Kadın\Erkek
Protrüzyon-Düzleşme	25	19,2	43.24±11.59	6.60±1.25	17\8
Düzleşme-Bulging	15	11,5	34.53±9.94	6.13±1.24	10\5
Protrüzyon-Düzleşme-Spondiloz	8	6,2	59.62±9.02	7.12±1.12	6\2
Protrüzyon-Düzleşme-Bulging	6	4,6	39.16±11.95	7.00±1.26	5\1
Düzleşme-Spondiloz-Bulging	5	3,8	54.00±11.31	6.20±1.30	3\2
Protrüzyon-Spondiloz	4	3,1	57.25±2.62	7.25±0.50	2\2
Protrüzyon-Spondiloz-Bulging	3	2,3	50.66±24.54	7.33±0.57	3\0
Bulging-Spondiloz	3	2,3	63.33±18.14	7.33±1.15	1\2
Protrüzyon-Bulging	2	1,5	46.00±4.24	8	2\0
Protrüzyon-Düzleşme-Bulging-Spondiloz-Ekstrüde	2	1,5	42.00±4.24	7	2\0
Düzleşme-Spondiloz	2	1,5	46.00±5.65	6.00±1.41	2\0
Spondiloz-Spondilolistezis	1	0,8	74	8	1\0

* Ortalama ± St. Sapma olarak sunuldu.

Tartışma

Boyun ağrısı birçok nedene bağlı gelişebilir. Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene tanı için en önemli unsurlardır. Boyun ağrılarında hastada altta yatan ciddi durumların dışlanması gereklidir. Sonrasında altta yatan patolojinin mekanik ya da radiküler olup olmadığı açısından tanıyı destekleyecek testler ve görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır.

Croft ve arkadaşları boyun ağrısı için en önemli faktörlerin psikolojik nedenler, genel sağlık durumunun kötü algılanması, daha önceki bir ağrı şikayeti, fazla çocuk sahibi olan dul kadınlar olduğunu bildirmiştir (5). Çalışmamız retrospektif olması nedeniyle hastaların sadece cinsiyet ve yaşları değerlendirilebildi, sonuç olarak MRG bulguları olan hastaların yaş ortalaması anlamlı derecede yüksekti ve kadının cinsiyette daha fazlaydı. Hastanın çalıştığı ortamda boyun ağrılarında önemli bir faktördür. Palmer, inşaat işçilerinde, hemşirelerde ve elleri omuz seviyesinin üzerinde çalışanlarda daha fazla boyun ağrısı bildirmiştir (6). Retrospektif olan çalışmamızda meslek ile ilgili veriler bulunmamaktadır.

Kas iskelet sistemi kaynaklı boyun ağrılarında fizik muayenede ağrı, sertlik ve gerginlik olup görüntülemeye gerek yoktur. Radiküler ağrı veya spesifik olmayan boyun ağrılarında görüntülemeden faydalanılmamalıdır (7). MRG'nin boyun ağrısının biyolojik nedenlerinin araştırılmasında kullanımı tartışmalı olmaya devam etmektedir çünkü çalışmalarda servikal omurgadaki patolojik değişikliklerin sağlıklı gönüllülerde de aynı şekilde yaygın olduğunu gösterilmiştir (8). Bir başka prevalans çalışması da, dejeneratif MRG bulgularının boyun ağrısı olan hastalarda yaygın olduğunu göstermiştir (9).

Bir sistematik derleme çalışmasında toplam 12 çalışma incelenmiş. Bunlardan sekiz çalışmada, mevcut boyun ağrısı olan katılımcılar hakkında veri sunmuştur, iki çalışma karışık bir örneklem içermektedir ve iki çalışma, şu anda boyun ağrısı olmayan katılımcıların bir örneğini içermektedir (10). Klinik olarak ağrı şikayetiyle başvuran hastalarda MRG en sık istenilen görüntüleme yöntemi olduğu gözlenmektedir. Boyun ağrısı olan hastalarda MRG ile servikal omurgada gösterilen patofizyolojik bulguları kliniği kısmen

açıklayabilmekle birlikte kesin olarak sonuç vermemektedir. MRG omurganın detaylı anatomik ve patolojik değişikliklerini gösterir, fakat bunlar direkt klinikle uyumunu göstermez. MRG anormallikleri ancak fizik muayene ile beraber değerlendirildiğinde önem kazanır (11).

Çalışmanın retrospektif planlanması, hasta muayenelerinin ve MRG raporlarının aynı hekimler tarafından yapılmış olması önemli bir kısıtlılık olmakla birlikte; daha geniş katımlı çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak boyun ağrısı şikayeti olan hastaların VAS değerleriyle MRG bulguları arasında ilişki gözlenmemesi bu hastalarda ayrıntılı öykü ve fizik bakımının, MRG'den daha önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Etik onam: Çalışma öncesi Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (tarih:15/03/2021, karar no: HRU/21,06,26).

Yazar Katkıları:

Konsept: N.S., S.S.

Literatür Tarama: N.S., S.S.

Tasarım: S.S.

Veri toplama: N.S., S.S.

Analiz ve yorum: S.S.

Makale yazımı: N.S.

Eleştirel incelenmesi: S.S.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum yada kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Guzman J, Haldeman S, Carroll LJ, Carragee EJ, Hurwitz EL, Peloso P, et al. Clinical Practice Implications of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders: From Concepts and Findings to Recommendations. Eur Spine J. 2008;17(Suppl 1):199-213.
2. Honet JC, Ellenberg MR. What you always wanted to know about the history and physical examination of neck pain but were afraid to ask. Phys Med Rehabil Clin N Am 2003;14(3):473–91.
3. Borenstein DG. Neck Pain, Appendix B. In: Borenstein DG,

- editor. Low Back and Neck Pain, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp; 2004
4. Alexander EP. History, physical examination, and differential diagnosis of neck pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2011;22(3):383-93.
 5. Croft PR, Lewis M, Papageorgiou AC, Thomas E, Jayson MIV, Macfarlane GJ, et al. Risk factors for neck pain: a longitudinal study in the general population. *Pain*. 2001;93(3):317-325.
 6. Palmer KT, Smedley J. Work relatedness of chronic neck pain with physical findings--a systematic review. *Scand J Work Environ Health*. 2007;33(3):165-91.
 7. Rubinstein SM, van Tulder M. A best-evidence review of diagnostic procedures for neck and low-back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22(3):471-82.
 8. Nakashima H, Yukawa Y, Suda K, Yamagata M, Ueta T, Kato F. Abnormal findings on magnetic resonance images of the cervical spines in 1211 asymptomatic subjects. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 Mar 15;40(6):392-8.
 9. Jensen RK, Jensen TS, Grøn S, Frafjord, E., Bundgaard, U., Damsgaard, A. et al. Prevalence of MRG findings in the cervical spine in patients with persistent neck pain based on quantification of narrative MRG reports. *Chiropr Man Therap*. 2019;27:13.
 10. Hill L, Aboud D, Elliott J, Magnussen J, Sterling M, Steffens D, et al. Do findings identified on magnetic resonance imaging predict future neck pain? A systematic review. *Spine J*. 2018;18(5):880-891.
 11. Boden SD, McCowin PR, Davis DO, Dina TS, Mark AS, Wiesel S. Abnormal magnetic resonance scans of the cervical spine in asymptomatic subjects. *J Bone Joint Surg Am*. 1990;8:1178-1184.

Serebral Palsili Olgularda Fiziksel Aktivite Düzeyi ile Uyku Kalitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Relationship Between Physical Activity Level and Sleep Quality In Patients With Cerebral Palsy

Fatih ENZİN¹, Hazel ÇELİK GÜZEL², Sevgi Gamze FELEK İRİ³

¹Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Balıkesir, TÜRKİYE

³Özel Genç Yaşam Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Serebral palsili bireylerin motor gelişim ve fonksiyonel kapasiteleri sağlıklı yaşlılarına göre daha yavaş gelişim göstermektedir. Bu durumun ortaya çıkmasında uykunun ne kadar etkili olduğu bilinmemektedir. Bu çalışma, uyku kalitesinin serebral palsili bireylerin motor gelişim ve fiziksel aktivite kapasiteleri üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlamaktadır.

Materyal ve metod: Çocuklara, kardiyovasküler endurans için 6 Dakika Yürüme Testi, kas kuvveti için Sirt Ekstansör ve Abdominal Kas Testleri, kassal endurans için Çömelme, Mekik ve Ters Mekik Testleri, Esneklik için Otur-Uzan ve Sirt Kasları Esneklik Testleri ile yürüme hızı için 20 Metre Hızlı Yürüme testleri uygulandı. Uyku alışkanlıkları ve uykuyla ilişkili sorunlar, Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 48 serebral palsili birey dahil edildi (ortalama; yaş 10,5 (6-18), VKİ 17,86 (10.52-30)). Bunların 20'si kadın, 28'i erkekti. Uyku alışkanlıkları anketi sonuçları ile yürüme ve esneklik testleri sonuçları arasında negatif yönde orta dereceli ilişki olduğu görülürken ($p<0,05$), kassal kuvvet ve endurans testleri ile ilişki olmadığı görüldü ($p>0,05$). Yürüme ve endurans testleri puanları ile toplam uyku süresi arasında ilişki olmadığı görülürken; tüm egzersiz testleri puanları ile uyku kalitesi verileri arasında pozitif yönde korelasyon olduğu tespit edildi.

Sonuç: Serebral palsili bireylerde, uyku kalitesi; yürüme, kuvvet, endurans, esneklik gibi fiziksel aktivite düzeyini gösteren parametrelerle değişen seviyelerde ilişkilidir. Bu nedenle rehabilitasyonda hedeflenen başarının artırılabilmesi için uyku ile ilgili düzenlemeler gerekebilir.

Anahtar Kelimeler: Serebral Palsi, Uyku, Fiziksel Aktivite

Abstract

Background: Individuals with cerebral palsy develop more slowly in their motor development and capacities than their healthy peers. It is not known how effective sleep is in this occurrence. This study aims to investigate the motor development and physical activity capacities of individuals with brain palsy.

Materials and Methods: 6 Minute Walk Test for cardiovascular endurance, Back Extensor and Abdominal Muscle Tests for muscle strength, Squat, Shuttle and Reverse Shuttle Tests for muscular endurance, Sit-Reach and Back Muscle Flexibility Tests for flexibility and 20 Meter Walk test for walking speed, we applied to children. Sleep habits and sleep related problems were evaluated using the Child Sleep Habits Questionnaire.

Results: Twenty-eight individuals with cerebral palsy were included in the study. (Mean; age 10.5 (6-18), BMI 17.86 (10.52-30)). Twenty of them were girls and 28 were boys. There was a moderate negative correlation between the sleep habits questionnaire results and the results of walking and flexibility tests ($p<0,05$), but no correlation was observed with muscle strength and endurance tests ($p>0,05$). While there was no relationship between walking and endurance test scores and total sleep time; there was a correlation between all exercise test scores and sleep quality data.

Conclusions: Sleep quality in individuals with cerebral palsy; It is related to varying levels with parameters showing the level of physical activity such as gait, strength, endurance, and flexibility. Therefore, sleep-related regulations may be required to increase the targeted success in rehabilitation.

Key Words: Cerebral palsy, Sleep, Physical Activity

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Fatih ENZİN

Harran Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü,
63100, Haliliye, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: fatihenzin@harran.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 21.02.2022

Kabul tarihi / Accepted: 05.08.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1074911

Giriş

Serebral Palsi(SP), günümüz dünyasında, çocuklarda en sık karşılaşılan gelişimsel hareket ve motor bozukluk sebebidir. Türkiye’de her 1000 canlı doğumda 4.4 görülme sıklığı ile özürlülük sebepleri içinde en başta gelmektedir (1).

SP’li hastalarda motor sistemin etkilenmesi; spastisite, koordinasyon bozukluğu, seçici kontrol kaybı, kuvvet kaybı, istemsiz hareketler gibi çeşitli olumsuz sonuçlar doğurduğundan, bireylerin fiziksel uygunluk düzeyleri ve fonksiyonel kapasiteleri olumsuz yönde etkilenmektedir (2). SP’li olguların; fiziksel uygunluk seviyelerinin sağlıklı yaşitlarına göre daha düşük olduğu (3), bu nedenlerle motor ve algısal beceri gerektiren aktivitelere daha az katılma eğiliminde oldukları görülmüştür (4).

SP’de temel bozukluk motor yetersizlik olmasına rağmen, beyindeki etkilenme sadece motor alanla sınırlı kalmamaktadır. Hareket sistemi dışında; algılama, konuşma, uyku, öğrenme, davranışlarla ilgili bozukluklar ve epilepsi gibi ek rahatsızlıklar da sıklıkla görülür (5).

Uyku bozuklukları, normal gelişim gösteren çocuklarda %5 civarlarında görülürken, bu oranın SP’li hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (6,7). Bunun nedeni olarak, bu çocuklarda; uygunsuz ve düzeltilemeyen vücut pozisyonu, ağrı, kas spazmları, istem dışı hareketler, basınç hissi, sıcaklık, terleme, yutma (salya akması, yüksek damak, adenoid vejetasyon) ya da sindirim problemleri, eşlik eden tıbbi rahatsızlıklar ve tedavilerinin yan etkileri (epilepsi ve tedavisi), uykuyu başlatma ve devam ettirebilmede yetersizlik, düzensiz uyku uyanıklık geçişleri, kas tonusundaki değişimlere bağlı olarak solunum kaslarında anormal üst havayolu kontrolü ile ilişkili solunum güçlükleri ve artmış gün içi uyku hâli olduğu görülmüştür (6,7). Ayrıca, zihinsel gelişim yetersizliği ve beyin hasarı bulunan bireylerde, değişen ışık algısından kaynaklanan hormon salınımlarının düzensizleşmesinin de normal uyku döngüsünde bozulmalara neden olduğu gösterilmiştir (8).

Birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilen uyku bozukluklarının; SP’li bireylerin fiziksel ve duygusal iyilik hallerini doğrudan etkilediği (9), ciddi yaşam kalitesi kayıplarına yol açtığı görülmüştür (10).

SP rehabilitasyonunda odak nokta genellikle motor kapasite olurken, nihai amaçsa motor performansın geliştirilmesidir. Motor performansta gelişme sağlamak için motor kapasite dışındaki çevresel, sosyal ve kişisel faktörler de dikkate alınmalıdır (11). Fonksiyonel kapasite ve fiziksel uygunluğu artırmaya dönük rehabilitasyon uygulamalarını test eden çalışmalara literatürde sıklıkla rastlanırken, önemli kişisel risk faktörler arasında sayabileceğimiz uyku kalitesinin, bu değerler üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığına dair bir çalışma yapılmamıştır. Yaptığımız çalışmayla, uyku kalitesinin SP’li bireylerde motor öğrenme ve fonksiyonel kapasite üzerinde nasıl bir etki gösterdiğini görmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Şanlıurfa’nın Viranşehir ilçesindeki bir rehabilitasyon merkezine SP tanısıyla kayıtlı olup çalışmanın dahil edilme kriterlerine uyan ve ailelerden onayı alınan 20 kadın ve 28 erkek toplam 48 çocuk çalışmaya dahil edildi. Tüm değerlendirmeler, uzman fizyoterapist tarafından Ekim 2019- Mayıs 2021 tarihleri arasında yapılmıştır. Değerlendirmeler, rehabilitasyon merkezi fizik tedavi salonunda, uygun dinlenme süreleri göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma için, Hasan Kalyoncu Üniversitesi Üniversitesi Yerel Etik Kurul onayı alınmıştır (Karar numarası: 2019/72 Tarih: 14.06.2019).

Çalışmaya SP tanısı almış, 6-18 yaş arasında, Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi (KMFSS)’ye göre seviye 1, ortezsiz bağımsız yürüyebilen, son 6 ay içerisinde botox ve/veya cerrahi operasyon geçirmemiş, en az 3 aydır tedaviye devam eden ve gönüllü aile onam formu olan hastalar dahil edildi. Koopere olamayan, KMFSS’ye göre seviye 1’in dışında, alt/üst ekstemitede kontraktür varlığı, Modifiye Ashwort Skalasına (MAS) göre 3’ten fazla spastisitesi olanlar ve son 6 ay içinde botox ve/veya cerrahi operasyon geçirmiş hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için değerlendirmelerde koopere olamayan, KMFSS’ye göre seviye 1’in dışında olan, alt/üst ekstemitede kontraktür varlığı olan, Modifiye Ashwort Skalasına (MAS) göre 3’ten fazla spastisitesi olan ve son 6 ay içinde botox ve/veya cerrahi operasyon geçirmiş hastalar, araştırmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan çocukların fiziksel aktivite düzeyleri 6 Dakika Yürüme Testi, Kas Kuvveti Testleri (Sırt Ekstansör Kas Kuvveti ve Abdominal Kas Kuvveti), Kassal Endurans Testleri (Çömelme Testi, Mekik Testi, Ters Mekik Testi), Esneklik Testleri (Otur-Uzan Testi, Sırt Kasları Esneklik Testi) ve 20 Metre Hızlı Yürüme testleri ile değerlendirildi. Çocukların uyku alışkanlıklarını ve uykuya ilişkili sorunlarını değerlendirmek için Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi (ÇUAA) kullanıldı.

Altı Dakika Yürüme Testi (6DYT)

Fonksiyonel kapasitenin önemli bileşenlerinden olan kardiyovasküler endurans seviyesini belirlemek için kullanıldı. 30 metrelik koridorda kronometre kullanılarak ‘Başla’ komutuyla çocuğun koşmadan, hızlı bir şekilde yürümesi istendi. ‘Dur’ komutunun ardından 6 dakika içinde yürüdüğü mesafe metre (m) cinsinden kaydedildi (12).

Kas Kuvveti Testleri

Manuel kas testi uygulanarak çocukların kas kuvvet seviyelerini belirlemek için kullanıldı. Sırt ekstansörleri, çocuk yüzüstü yatarken baş ve gövdesini yataktan kaldırması istenerek değerlendirildi. Üst abdominaler ise çocuk sırtüstü yatarken, dizler fleksiyonda iken üst gövdesini öne doğru kaldırması istenerek değerlendirildi (13).

Kassal Endurans Değerlendirme

Alt ekstremite enduransını değerlendirmek için kullandığımız çömelme testinde çocukların desteksiz bir tabureye bir dakika boyunca kalkıp oturmaları istenerek tekrar sayıları kaydedildi. Abdominal kasların enduransını değerlendirmek için kullandığımız mekik testinde 30 sn boyunca, dizler fleksiyonda ve kollar yanda, sırtüstü pozisyonda yatarken çocuğun üst gövdesini öne doğru kaldırdığı tekrar sayısı kaydedildi. Sirt ekstansörlerinin enduransını değerlendirmek için kullandığımız ters mekik testinde 30 sn boyunca, çocuğun yüzüstü ve kollar yanda yatarken kalçasını kaldırmamak koşuluyla omuzlarını kaldırmaması istendi ve tekrar sayısı kaydedildi (14).

Esneklik Testleri

Çocukların esneklik değerlendirmeleri Otur Uzan Testi ve Sirt Ekstansiyon Esneklik Testi ile değerlendirildi. Otur Uzan Testi'nde çocuklardan uzun oturma pozisyonunda dizlerin düz ve ayakların nötral pozisyonu bozulmayacak şekilde öne doğru uzanmaları istenerek elin üçüncü parmağı ile ayak arasında kalan mesafe mezura ile ölçülerek ayak tabanı sonrası değer pozitif, öncesi negatif olacak şekilde kaydedildi (12). Sirt Ekstansiyon esnekliği ise çocuğun yüzüstü ve kollar yanda yatarken kalçasını kaldırmamak koşuluyla omuzlarını kaldırmaması istenerek yer ile sternal çentik arası mesafe mezura ile ölçülerek kaydedildi (13).

Yirmi Metre Hızlı Yürüme Testi (20MHYT)

Çocukların yürüme hızını belirlemek için kullanıldı. 20 metrelik koridorda kronometre kullanılarak 'Başla' komutuyla çocuğun mümkün olduğunca hızlı bir şekilde yürümesi istendi. 'Dur' komutunun ardından 20 metreyi yürüdüğü süre saniye(sn) cinsinden kaydedildi (15).

Çocuk Uyku Alışkanlıkları Anketi (ÇUAA)

Çocukların uyku alışkanlıklarını ve uyku ile ilişkili sorunlarını araştırmaya yönelik olarak 2000 yılında Owens ve arkadaşları tarafından geliştirilen ÇUAA Kısaltılmış Formu 33 maddeden oluşmaktadır (16). Ölçekte yatma zamanı direnci, uykuya dalmanın gecikmesi, uyku süresi, uyku kaygısı, gece uyanmaları, parasomniler, uykuda solunumun bozulması, gün içinde uykululuk şeklinde sekiz alt ölçek bulunmaktadır. Ölçek, anne-babadan bir önceki hafta üzerinden değerlendirmeleri istenerek doldurulmaktadır. Ölçekteki maddeler genellikle:3 puan, bazen:2 puan ve nadiren:1 puan şeklinde skorlanmaktadır. Ölçek puanlamasında kesim noktası 41 puan olarak kabul edilmekte ve 41'in üzerindeki değerler 'klinik düzeyde anlamlı' şeklinde değerlendirilmektedir. Ölçekte ayrıca çocuğun uyku alışkanlıklarını (yatma saati, bütün gün boyunca uykuda geçirdiği süre, gece uyanığında uyanık kaldığı süre) araştırmaya yönelik üç soru bulunmaktadır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın güç analizi %90 güç, %95 güven aralığı ve hata

payı $\alpha=0,05$ alınarak G-Power programı ile yapıldı. Çalışmaya katılacak kişi sayısı en az 38 olarak belirlendi. Bu analiz sonucuna göre çalışmaya 48 kişi dahil edildi. İstatistiksel analizler MacOs tabanlı SPSS (version 26.0; SPSS, Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak hesaplandı. Sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizleriyle incelendi. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan çocukların 20'si (%41,7) kadın, 28'i (%58,3) erkek ve yaş ortalaması $10,50\pm 3,45$ idi. %35,4'ünün ilaç kullanımı, %27,1'inin epilepsi öyküsü vardı ve %62,5'i spastik tip SP idi. (Tablo 1).

Tablo 1. Çocukların tanımlayıcı verileri

DEĞİŞKENLER n=48	ORT	SD	Min	Max
Yaş	10,50	3,45	6,00	18,00
VKİ	17,86	4,28	10,52	30,00
n (%)				
Cinsiyet	*Kadın		20(%41,7)	
	*Erkek		28 (%58,3)	
İlaç Kullanımı	*Var		17 (%35,4)	
	*Yok		31 (%64,6)	
Epilepsi Öyküsü	*Var		13 (%27,1)	
	*Yok		35 (%72,9)	
SP Tipi	*Spastik tip		30 (%62,5)	
	*Ataksik tip		11 (%22,9)	
	*Diskinetik tip		7 (%14,6)	
VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SP: Serebral Palsi				

Çocukların 6DYT, kas kuvveti, kassal endurans, esneklik, 20MHYT ve ÇUAA verileri Tablo 2'de verilmiştir.

Çocukların uyku alışkanlıkları ölçeği ortalama puanları ile yürüme testleri verileri arasında negatif yönde orta derecede bir ilişki vardı ($p<0,05$). Toplam uyku süreleri ile 6DYT ve 20MHYT arasında anlamlı ilişki bulunamazken ($p>0,05$), gece uyanma süreleri arasında negatif yönde orta derecede bir ilişki vardı ($p<0,05$). Çocukların uyku kaliteleri atıkça yürüme mesafeleri ve yürüme hızlarının arttığı ve gece uyanık kalma sürelerinin azaldığı görüldü (Tablo 3).

Çocukların uyku alışkanlıkları ile kassal kuvvet ve endurans arasındaki ilişki incelendiğinde uyku alışkanlıkları ölçeği ortalama puanları ve toplam uyku süreleri ile kas kuvveti ve endurans arasında ilişki olmadığı görüldü ($p>0,05$). Çocukların gece uyanık kalma süreleri ile sırt ekstansör ve abdominal kas kuvvetleri, çömelme testi ve ters mekik testi verileri arasında negatif yönde zayıf derecede anlamlı bir ilişki vardı ($p<0,05$). Çocukların gece uyanmaları azaldıkça, gövde kaslarındaki kuvvet ve endurans değerlerinin artış gösterdiğini gördük.

Çocukların uyku alışkanlıkları ile esneklikleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde Otur Uzan Testi ve Sirt Ekstansör Esneklik Testi verileri ile uyku alışkanlıkları ölçeği ortalama puanları ve gece uyanık kalma süresi arasında negatif yönde orta derecede anlamlı bir ilişki vardı ($p<0,05$). Ayrıca

toplam uyku süresi ile esneklik arasında pozitif yönde ve zayıf derecede anlamlı bir ilişki bulunmaktaydı ($p < 0,05$). Çocuklarda uyku kalitesinin ve toplam uykuda geçirilen

sürenin artışı ile esneklik arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gördük.

Tablo 2. Çocukların klinik verileri

DEĞİŞKENLER N=83		ORT	SD	Min	Max
6DYT(m)		356,85	33,14	303,00	406,00
KAS KUVVETİ	*Sirt Ekstansör	4,00	0,39	3,50	4,50
	*Abdominal	4,06	0,39	3,50	5,00
	*Çömelme Testi(n)	24,25	7,15	11,00	36,00
KASSAL ENDURANS	*Mekik Testi(n)	10,85	2,36	7,00	14,00
ESNEKLİK	*Ters Mekik Testi(n)	14,37	2,98	9,00	20,00
	*Otur-Uzan Testi(n)	-3,02	3,46	-12,00	3,00
	*Sirt Kasları(cm))	8,81	2,32	5,00	13,00
20MHTY (sn)		15,07	3,38	8,30	20,42
ÇUAA	*Skor	50,50	10,12	32,00	69,00
	*Toplam Uyku(sa)	9,53	1,34	7,00	12,00
	*Gece Uyanma(dk)	10,25	11,47	,00	60,00

ÇUAA: Çocuk Uyku Alışkanlıkları Ölçeği, 6DYT: 6 Dakika Yürüme Testi, 20MHTY: 20 Metre Hızlı Yürüme Testi.

Tablo 3. Çocukların uyku alışkanlıkları ile yürüme testleri arasındaki ilişki

		6DYT	20MHTY
ÇUAA	r	-,325	-,424
	p	,024	,025
TOPLAM UYKU	r	,078	,129
	p	,598	,383
GECE UYANMA	r	-,478	-,369
	p	,001	,010

* $p < 0,05$, P: Pearson Korelasyon, ÇUAA: Çocuk Uyku Alışkanlıkları Ölçeği, 6DYT: 6 Dakika Yürüme Testi, 20MHTY: 20 Metre Hızlı Yürüme Testi.

Tablo 4. Çocukların uyku alışkanlıkları ile kassal kuvvet ve endurans arasındaki ilişki

		Kas Kuvveti		Kassal Endurans		
		Sirt Ekstansör	Abdominal	Çömelme Testi	Mekik Testi	Ters Mekik Testi
ÇUAA	r	-,237	-,162	-,103	-,096	-,186
	p	,105	,270	,484	,515	,206
TOPLAM UYKU	r	,114	,215	,017	,046	,058
	p	,442	,142	,909	,754	,698
GECE UYANMA	r	-,346	-,323	-,287	-,198	-,349
	p	,016	,025	,048	-,177	,015

* $p < 0,05$, P: Pearson Korelasyon, ÇUAA: Çocuk Uyku Alışkanlıkları Ölçeği.

Tablo 5. Çocukların uyku alışkanlıkları ile esneklikleri arasındaki ilişki

		6DYT	20MHTY
ÇUAA	r	-,325	-,424
	p	,024	,025
TOPLAM UYKU	r	,078	,129
	p	,598	,383
GECE UYANMA	r	-,478	-,369
	p	,001	,010

* $p < 0,05$, P: Pearson Korelasyon, ÇUAA: Çocuk Uyku Alışkanlıkları Ölçeği

Tartışma

Çalışmamız, SP'li bireylerde uyku kalitesinin fiziksel aktivite düzeyi ve motor performans ile olan ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamız, 6-18 yaş aralığında, KMFSS'ye göre seviye 1 olan çocuklarla yürütülmüştür. Farklı kaba motor seviyelerinde olan çocuklar çalışmaya dahil edilmeyerek sonuçların güvenilirliğinin artırılması

amaçlanmıştır. Bu sınıflandırma sistemi; prognozun belirlenmesi, tedavi planının düzenlenmesi ve tedavi etkinliğinin gösterilmesi için kullanışlı bir yöntem olarak gösterilmiştir (17).

SP'li çocuklarda uyku bozukluğu görülme sıklığı normal popülasyona göre daha fazladır. Çalışmamızda değerlendiril-

len 48 çocuktan 38'inde (%79,2), uyku problemleri bulunduğu tespit edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde ise, SP'lerde uyku bozukluğu görülme sıklığı %23 ile %86.7 arasında değişen değerlerle karşımıza çıkmaktadır (9, 18, 19, 20, 21). Bu farklılıkların nedeni olarak, SP'de kronik uyku bozukluklarının ortaya çıkma olasılığının yüksek olması ve bunların hem fiziksel (aktif epilepsi, vücut tutulum tipi, görme bozukluğunun miktarı vs.) hem de çevresel faktörlerle (ebeveynlerin durumu, yatak paylaşımı vs.) yakından ilişkili olması gösterilebilir (19, 22, 23). Uyku ile ilgili bu sorunların çocukların yaşam kalitesini düşürdüğü (24) ve okul çağındaki SP'li bireylerin okul öncesi dönemdekilere göre yaklaşık 3 kat daha fazla uyku problemi yaşadıkları gösterilmiştir (24,25). Çalışmamıza katılan bireylerin neredeyse tamamının okul çağında oldukları göz önünde bulundurulduğunda, elde ettiğimiz veriler literatürle uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda SP'li bireylerin ortalama uyku süresi 9.53 saat olarak bulunmuştur. Bu sonucumuz, SP'li çocukların ortalama uyku süresini 10.3 saat (27) ve 10.2 saat (28) olarak tespit eden yakın zamanda yapılmış çalışmalarla uyumlu görünmektedir. Uyku süresi ile ilgili olarak SP'li çocukların %40'ının 8 saatten daha az uyuduğunu gösteren (29) ve ortalama uyku sürelerini 7.1 saat olarak tespit eden (30) çalışmalar da literatürde bulunmaktadır. Sonuçlarımız arasında oluşan bu uyumsuzluğun, dahil edilen SP'li bireylerin KMFSS sınıflandırmasında ortaya çıkan farklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızdaki tüm bireyler KMFS I iken, ortalama uyku sürelerini daha kısa bulan çalışmalarda KMFS IV-V olan hasta oranı %60'lara yakındır. Literatürde KMFSS sınıflandırmasında seviye IV ve V olan çocukların uyku problemlerinin daha şiddetli olduğu, ağır motor bozukluğun uyku problemleri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (31,32). Mc Cabe ve ark yaptıkları çalışmada her KMFSS seviyesinde birkaç uyku probleminin ortaya çıktığını gösterdiler (20).

SP'de ortaya çıkan motor sistem tutulumu; koordinasyon bozukluğu, kuvvet yitimi, spastisite ve çeşitli istemsiz hareketlerin ortaya çıkması gibi sonuçlar doğurmaktadır. SP'li çocukların sağlıklı yaşitlarıyla karşılaştırıldıklarında fiziksel uygunluk seviyelerinin düşük olduğu (3,33), motor etkilenime bağlı olarak SP'li bireylerin daha az fiziksel aktivite yaptıkları ve kardiyorespiratuar seviyelerinin düştüğü bilinmektedir (34).

Kardiyovasküler endurans değerlerini belirlemek için uyguladığımız 6DYT verilerine göre hastalarımızın, ortalama 356 m yürüyebildiklerini gördük. Uyku alışkanlıkları ölçęęi puanları ile 6DYT sonuçları arasında negatif yönde orta dereceli bir ilişki olduğunu tespit ettik. Yine aynı şekilde, hız değerlendirmesi için uyguladığımız 20MHYT sonuçlarında hastalarımızın, ortalama 15.07 sn'de yürüyebildiklerini ve UAÖ puanları ile arasında negatif yönde orta dereceli bir ilişki olduğunu gördük. Çalışmamızda, bireylerin uyku kalitesi arttıkça, yürüme hızı ve yürüme mesafelerinin arttığı ve gece uyanık kalma sürelerinin azaldığı, toplam uyku sürelerinin ise etkilenmediği tespit edildi. Uyku kalitesindeki

artışın, bireylerde hem zihinsel hem de bedensel olarak daha dinlenmiş ve öğrenmeye hazır bir vücut yapısı oluşturarak motor kontrol, hareket kabiliyeti ve kardiyovasküler kapasitede artışı desteklediği ve bunun yürüme hızı ile yürüme mesafesine artış olarak yansıdığı şeklinde yorumlandı.

SP'li bireylerin sağlıklı yaşitlarına göre kas kuvvetlerinin ve enduranslarının daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (3,33). Çocukların kas kuvveti hakkında bilgi sahibi olmak için yaptığımız sırt ekstansör ve abdominal kas kuvveti ölçümlerinde, sırasıyla 4 ve 4.06 değerlerine ulaştık. Kassal endurans testlerinde ise, çömelme testinin 24.25, mekik testinin 10.85, ters mekik testinin ise 14.37 tekrar ortalamasıyla yapılabildiği görüldü. Bu değerlerle UAÖ verileri incelendiğinde, gece uyanmaları azaldıkça kas kuvveti ve endurans değerlerinde artış olduğu, toplam uyku süresinin etkilenmediği ve gece uyanık kalma süresi ile negatif yönde zayıf bir ilişki olduğu görüldü. Gece uyanmaları ve uyanık kalma sürelerinin azalmasını; uyku kalitesini düşüren uygunsuz ve düzeltilemeyen vücut pozisyonlarının, kas spazmlarının ve istem dışı hareketlerin azalmasına bağlı olabileceği, bunun da kas kuvveti ve kas enduransına artış olarak yansiyabileceği şeklinde yorumlandı.

Olgularımızın esneklik değerlendirmesinde, hem sırt kasları testinde hem de otur-uzan testinde esneklik kayıplarının olduğu görüldü. Bu sonuçlarla UAÖ puanları birlikte değerlendirildiğinde, gece uyanık kalma süresi ile arasında negatif yönde orta derecede, toplam uyku süresi ile arasında ise pozitif yönde zayıf derecede bir ilişki olduğu görüldü. Çocuklarda uykuda geçirilen toplam süre arttıkça, esnekliğin de artış gösterdiğini sonucu ortaya çıktı.

Çalışmamızın limitasyonu olarak, çocukların uyku alışkanlıklarını etkileyebilecek uyku hijyeni ve ilaç kullanım saatleri ile ilgili sorgulama olmaması sayılabilir. Uyku hijyeni sağlayarak uykuyu kolaylaştıracak alışkanlıkların varlığı veya uyku üzerinde etkiye sahip olabilecek ilaçların kullanımını sorgulayan başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, çalışmamıza yalnızca KMFSS seviye 1 olan hastalar dahil edilmiştir. Diğer KMFSS grubunda bulunan hastaların da uyku-fiziksel aktivite ilişkisini gösteren çalışmalar yapılmamıştır.

Çalışmamız sonucunda SP'li bireylerde uyku bozukluklarının son derece yaygın olduğu ve uyku kalitesi ile yürüme, kuvvet, endurans, esneklik gibi fiziksel aktivite düzeyini gösteren parametrelerin her biriyle değişen seviyelerde ilişkili olduğu belirlendi. Bu ilişkiler göz önünde bulundurulacak; SP'li bireylerin rehabilitasyon sürecinde yer alan klinisyenlerin uyku verilerini değerlendirmelerinin ve ailelere bu konuda eğitimler verilmesinin gerekliliği anlaşılmıştır. Çalışmamız verileri, uyku kalitesinin fiziksel aktivite üzerindeki etkisini anlamak ve rehabilitasyon programlarının bir parçası haline getirilmesinin önemini göstererek, SP'li bireylerin daha sağlıklı ve bağımsız bir günlük yaşama ulaşmalarına destek sağlayacaktır.

Etik onam: Çalışma, Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapılmıştır. (Etik Kurul Karar No: 2019/72, 14.06.2019).

Yazar Katkıları:

Konsept: F.E., H.Ç.G., S.G.F.İ.

Literatür Tarama: F.E., H.Ç.G., S.G.F.İ.

Tasarım: F.E., H.Ç.G., S.G.F.İ.

Veri toplama: F.E., H.Ç.G., S.G.F.İ.

Analiz ve yorum: F.E., H.Ç.G., S.G.F.İ.

Makale yazımı: F.E., H.Ç.G., S.G.F.İ.

Eleştirel incelenmesi: F.E., H.Ç.G., S.G.F.İ.

Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

- Serdaroğlu A, Cansu A, Ozkan S, Tezcan S. Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48: 413-6.
- Pekesen Kurtca M, Angin S. The relationship between spasticity, mobility and activity level in adults with cerebral palsy. *Pam Med J.* 2020; 13: 635-644.
- Akinoğlu B, Köse N. Hemiparetik ve diparetik serebral paralizili çocuklarda fiziksel uygunluk düzeyinin belirlenmesi. *Turk J Physiother Rehabil.* 2018; 29(1):11-18.
- Vila-Nova F, Cardoso de Sá CDS, Oliveira R, Cordovil R. Differences in leisure physical activity participation in children with typical development and cerebral palsy. *Dev. Neurorehabil.* 2020; 24: 180-186.
- Alp E: Serebral Palsi Tanılı Hastalarımızın Demografik, Klinik Ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2010.
- Özyamaç C: Serebral Palsili Çocuklarda Uyku Bozukluklarının Saptanması Ve Aileye Etkisinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2014.
- Koyuncu E, Türkkani MH, Sarıkaya FG, Özgirgin N. Sleep disordered breathing in children with cerebral palsy. *Sleep Med.* 2017; 30: 146-50.
- Tolaymat A, Liu Z. Sleep disorders in children with neurologic diseases. *Children.* 2017; 4 (10): 84.
- Zuculo GM, Knap CCF, Pinato L. Correlation between sleep and quality of life in cerebral palsy. *CoDas.* 2014; 26(6): 447-56.
- Mesci E, İçağasıoğlu A, Yumuşakhuylu Y, Mesci N, Murat S. Sleep in children with cerebral palsy. *Med Med J.* 2015; 30(3): 114-120.
- Halma E, Bussmann JBJ, Berg-Emons HJG, Sneekes EM, Pangalila R, Schasfoort FC. Relationship between changes in motor capacity and objectively measured motor performance in ambulatory children with spastic cerebral palsy. *Child: Care, Health and Development.* 2019; 46: 66-73.
- Leunkeu AN, Shephard RJ, Ahmaidi S. Six-minute walk test in children with cerebral palsy gross motor function classification system levels I and II: reproducibility, validity, and training effects. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012; 93(12): 2333-9.
- Otman AS, Köse N. Tedavi Hareketlerinde Temel Değerlendirme Prensipleri. Ankara: Yücel Ofset, 2008:155-65.
- Eken MM, Dallmeijer AJ, Houdijk H, Doorenbosch CA. Muscle fatigue during repetitive voluntary contractions: a comparison between children with cerebral palsy, typically developing children and young healthy adults. *Gait Posture.* 2013; 38(4): 962-7.
- Moty JM, Driban JB, McAdams E, Price LL, McAlindon TE. Test-re-test reliability and sensitivity of the 20-meter walk test among patients with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2013; 14(1): 166.
- Owens JA, Spirito A, McGuinn M. The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep.* 2000; 15: 1043-1051.
- Harvey RA. The Gross Motor Function Measure (GMFM). *J Physiother.* 2017; 63(3):187.
- Newman CJ, O'Regan M, Hensey O. Sleep disorders in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48(7): 564-8.
- Adiga D, Gupta A, Khanna M, Taly A, Thennaraasu K. Sleep disorders in children with cerebral palsy and its correlation with sleep disturbance in primary caregivers and other associated factors. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014; 17(4): 473-76.
- McCabe SM, Blackmore AM, Abbiss CR, Langdon K, Elliott C. Sleep concerns in children and young people with cerebral palsy in their home setting. *J Paediatr Child Health.* 2015; 51(12): 1188-94.
- Karabulut D, Avcı Ş. Relationship between sleep problems and gross motor function in children with cerebral palsy and investigation of their parents' quality of life. *Physiother Rehabil.* 2020; 31(2):180-187.
- Angriman M, Caravale B, Novelli L, Ferri R, Bruni O. Sleep in children with neurodevelopmental disabilities. *Neuropediatrics.* 2015; 46(03): 199-210.
- Romeo DM, Brogna C, Quintiliani M, Baranello G, Pagliano E, Casalino T et al. Sleep disorders in children with cerebral palsy: neurodevelopmental and behavioral correlates. *Sleep Med.* 2014; 15: 213-218.
- Sandella DE, O'Brien LM, Shank LK, Warschausky SA. Sleep and quality of life in children with cerebral palsy. *Sleep Med.* 2012; 12(3): 252-256.
- Elsayed RM, Hasanein BM, Sayyah HE, El-Auoty MM, Thatwat N, Belal TM. Sleep assessment of children with cerebral palsy: Using validated sleep questionnaire. *Ann Indian Acad Neurol.* 2013; 16(1): 62-5.
- Horwood L, Mok E, Li P, Oskoui M. Prevalence of sleep problems and sleep-related characteristics in preschool- and school-aged children with cerebral palsy. *Sleep Med.* 2018; 50: 1-6.
- Smit DJM, Zwinkels M, Takken T, Hulst RY, Groot JF, Lankhorst et al. Sleep quantity and its relation with physical activity in children with cerebral palsy; insights using actigraphy. *J Pediatr Child Health.* 2020;56(10): 1618-1622.
- Yazıcı M, Türkmen MC. Investigating the association between using night braces and sleep habits of children with cerebral palsy and parental quality of life. *Journal of Developmental & Physical Disabilities.* 2021; 33: 413-427.
- Atmawidjaja RW, Wong SW, Yang WW, Ong LC. Sleep disturbances in Malaysian children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2014; 56(7): 681-685.
- McPhee PG, Verschuren O, Peterson MD, Tang A, Gorter JW. The formula for health and well-being in individuals with cerebral palsy: cross-sectional data on physical activity, sleep, and nutrition. *Ann Rehabil Med.* 2020; 44(4): 301-310.

31. Hemmingsson H, Stenhammer AM, Paulsson K. Sleep problems and the need for parental night-time attention in children with physical disabilities. *Child Care Health Dev.* 2009; 35(19): 89-95.
32. Dalvand H, Dehghan L, Shamsoddin A, Fatehi F, Rirahi A. Sleep disorders in children with cerebral palsy based on grossmotor function levels. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences.* 2017; 26: 91-98.
33. Nooijen C, Slaman J, Van der Slot W, Stam HJ, Roebroek ME, Van den Berg-Emons, R. Health-related physical fitness of ambulatory adolescents and young adults with spastic cerebral palsy. *J Rehabil Med.* 2014; 46(7): 642-7.
34. Kerem M, Livanelioğlu A, Aysun S. Serebral paralizide erken tanı ve rehabilitasyonun önemi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 2000; 9(1) :23-7.

Elektif Grade 3-4 Cerrahi Uygulanan Hastalarda Esmolol Kullanımının İntraoperatif Sevofluran, Fentanil Kullanımı ve Perioperatif Analjezik İlaç Tüketimine Etkisi

The Effect of Esmolol Use on Intraoperative Sevoflurane, Fentanyl Use and Perioperative Analgesic Drug Consumption in Patients Undergoing Elective Grade 3-4 Surgery

Hafize Gülşah ÖZCAN¹ , Tuğba BİNGÖL TANRIVERDİ² , Burcu AVCI ÖZBALIK³ , Melek GÜRA ÇELİK⁴ 

¹Özel Acıbadem Ankara Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

²Sağlık bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³İskenderun Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Hatay, TÜRKİYE

⁴Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Perioperatif dönem, stresli ve hızlı değişen fizyolojik cevaplarla karakterize bir dönemdir. Bu dönemde birçok faktör ve uyarın sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna yol açarak başta taşikardi olmak üzere çeşitli hemodinamik değişikliklere neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, bu dönemde meydana gelen stres ve hemodinamik değişikliklerin artmış kardiyak hasar, morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Beta blokerler, sempatolitik etkileri sayesinde strese bağlı olarak meydana gelen bu olumsuz sonuçları önleyebilir. Esmolol hidroklorür, hızlı başlangıç ve çok kısa etki süresine sahip olan selektif bir β -1 reseptör blokeridir. Bu çalışmadaki amacımız, kalp dışı operasyona giden ve kardiyak olay gelişimi açısından orta-yüksek riskli olan hastalarda perioperatif esmolol kullanımının, perioperatif hemodinamiye, tüketilen inhalasyon ajanı ve narkotik madde miktarına ve postoperatif tüketilen analjezik ilaç miktarına etkisini araştırmaktır.

Materyal ve metod: Genel anestezi altında elektif grade 3-4 üroloji ve genel cerrahi ameliyatları uygulanacak ve revize edilmiş kardiyak risk indeksi ve Mangano klinik kriterlerine göre perioperatif kardiyak olay gelişimi açısından orta-yüksek risk taşıyan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar, esmolol (n = 20) ve kontrol grubuna (n = 20) randomize edildiler. Esmolol grubuna, esmolol 500 μ g/kg/dk 1 dakika süresince intravenöz (i.v.) yüklemesi yapıp kalp atım hızı <80/dk. olacak şekilde esmolol infüzyonu, kontrol grubuna ise aynı süre boyunca % 0,9 NaCl i.v. verildi.

Bulgular: Her iki grup arasında yaş (P = 0.910), cinsiyet (P = 0.519), cerrahi grade (P = 0.288) ve ASA skorları (P = 0.218) açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak, esmolol grubunda ilaç yüklemesi sonrası kalp atım hızı (KAH) ve ortalama arter basıncı (OAB) bazal değere göre anlamlı olarak azalırken, kontrol grubunda anlamlı bir değişiklik oluşmadı. Gruplar arasında operasyon süresince sevofluran tüketimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı, ancak esmolol grubunda ek fentanil gereksinim sıklığının anlamlı olarak daha düşük olduğu (P = 0.047) ve kullanılan fentanil miktarının anlamlı olarak daha az olduğu (P = 0.039) görüldü. Postoperatif dönemde esmolol grubunda KAH ve OAB değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Ancak, postoperatif ağrı ve morfin tüketimi ortalaması açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık tespit edilmedi.

Sonuç: Nonkardiyak cerrahi uygulanan orta-yüksek riskli hastalarda esmolol kullanımının perioperatif ve postoperatif dönemde etkin bir hemodinamik stabilizasyon sağladığını ve perioperatif kullanılan narkotik miktarını azalttığını gösterdik. Ancak, tüketilen inhalasyon ajanı ve postoperatif kullanılan analjezik madde miktarı üzerine anlamlı bir etkisini saptayamadık.

Anahtar Kelimeler: Nonkardiyak cerrahi, Kardiyak risk, Esmolol, Analjezi

Abstract

Background: Perioperative period is characterized by stressful and rapidly changing physiological responses. During this period, many factors and stimuli lead to the activation of the sympathetic nervous system, causing various hemodynamic changes, mainly tachycardia. Studies showed that stress and hemodynamic changes occurring during this period are associated with increased cardiac damage, morbidity and mortality. Beta blockers can prevent these negative results due to stress, thanks to their sympatholytic effects. Esmolol hydrochloride is a selective β -1 receptor blocker with a rapid onset and very short duration of action. Our aim in this study is to investigate the effect of perioperative esmolol use on perioperative hemodynamics, the amount of inhalation agent and narcotic consumed, and the amount of analgesic drug consumed postoperatively in patients undergoing non-cardiac operation and at moderate-high risk for the development of cardiac events.

Materials and Methods: 40 patients undergoing elective grade 3-4 urology and general surgery operations under general anesthesia and have medium-high risk of perioperative cardiac event development according to the revised cardiac risk index and Mangano criteria were included in the study. Patients were randomized to esmolol (n=20) and control group (n=20). Esmolol group was loaded with esmolol 500 μ g/kg/min for 1 minute intravenously (i.v.) and maintained as the heart rate to be <80/min., whereas 0.9% NaCl i.v. was given to the control group.

Results: There was no significant difference between two groups in terms of age (P=0.910), gender (P=0.519), surgical grade (P=0.288), and ASA scores (P=0.218). However, heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP) decreased significantly after drug loading compared to basal value in esmolol group, whereas there was no significant change in control group. There was no difference between two groups in terms of sevoflurane consumption, but the frequency of additional fentanyl requirement (P=0.047) and the amount of consumed fentanyl (P=0.039) were significantly lower in esmolol group. In the postoperative period, it was detected that HR and MAP values were significantly lower in esmolol group than control group. However, there was no difference between two groups in terms of postoperative pain and morphine consumption.

Conclusions: We demonstrated that use of esmolol provides an effective hemodynamic stabilization in the perioperative and postoperative period and reduces the amount of consumed narcotics perioperatively in patients undergoing noncardiac surgery with medium-high risk. However, we could not detect a significant effect of esmolol on the amount of consumed inhalation agent and postoperative analgesic use.

Key Words: Noncardiac surgery, Cardiac risk, Esmolol, Analgesia

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Hafize Gülşah ÖZCAN
Özel Acıbadem Ankara Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü,
Ankara, TÜRKİYE

E-mail: hgulsah@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 05.07.2022

Kabul tarihi / Accepted: 05.08.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1140199

Bu araştırma makalesi, Dr. Hafize Gülşah ÖZCAN'ın tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

Giriş

Perioperatif dönem stresli, karışık ve hızlı değişen fizyolojik cevaplarla karakterize bir dönemdir (1,2). Anestezi ve cerrahinin stresi, ağrı, hipoksi ve azalmış veya artmış kan hacmi hastalarda sempatik sinir sisteminin uyarılmasına ve bir takım hemodinamik değişimlere neden olur. Sonuç olarak, taşikardi ve hipertansiyon gelişerek miyokardın oksijen tüketimi artmakta ve bu durum da iskemi, infarktüs veya aritmilere yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda, koroner arter hastalığı olan ve/veya koroner arter hastalığı için yüksek risk taşıyan hastalarda perioperatif instabil bir hemodinaminin, artmış kardiyak morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3,4). Bu nedenle, yüksek riskli hastalarda intraoperatif ve postoperatif kardiyak olay insidansını düşürmek için kalp atım hızının artışı önlemek veya artmış kalp atım hızını düşürmek etkin bir tedavi yöntemi olabilir (4).

İnhalasyon anestezikleri günlük pratikte en sık kullanılan anestezi ajanlarından. Ancak, inhalasyon anestezikleri strese bağlı oluşan cevapları baskılamada çoğu zaman yeterli değildir. Bu nedenle, intraoperatif dönemde strese bağlı oluşan cevapları önlemek/baskılamak için ek olarak opioid kullanımı gerekmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, cerrahi girişim sırasında oluşan akut hemodinamik yanıtları baskılamak için sempatolitik ilaçların opioidlere alternatif olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir. Bu amaçla en çok kullanılan ilaçlar beta blokerlerdir. Beta blokerlerin perioperatif sempatolizis için başarıyla kullanıldığı gösterilmiştir (5).

Yapılan çalışmalarda, beta blokerlerin nonkardiyak cerrahi hastalarındaki perioperatif kardiyak hasarı önleyebileceği ve uzun dönem kardiyak sonuçları iyileştirebileceği gösterilmiştir (6). Esmolol hidroklorür, hızlı başlangıç ve çok kısa etki süresine sahip olan, asıl olarak kalp kasında bulunan β -1 reseptörleri inhibe eden kardiyoselektif adrenerjik reseptör blokeridir (7). Bu çalışmadaki amacımız; kalp dışı operasyona girecek olan orta ve yüksek riskli hastalarda perioperatif esmolol infüzyonu kullanımının, perioperatif hemodinamiye, tüketilen inhalasyon ajanı ve narkotik madde miktarına, postoperatif tüketilen analjezik ilaç miktarına ve postoperatif yan etkilere olan etkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Araştırma ve Uygulama Hastanesi Etik Kurulu'ndan izin alındıktan sonra (tarih: 20.03.2012, karar no: 20/1), hastanemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde yapılmıştır. Genel anestezi altında grade 3-4 elektif üroloji ve genel cerrahi ameliyatları uygulanan ve Revize Edilmiş Kardiyak Risk İndeksi ve Mangano tarafından düzenlenmiş klinik kriterlere göre perioperatif kardiyak olay gelişimi açısından orta ve yüksek risk taşıyan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan yazılı onam formu alındı.

Operasyonların büyüklüğünü derecelendirmek için cerrahi grade sınıflaması yapılmıştır. Buna göre grade 3 cerrahi: 1 – 4 saat süren, transfüzyon gerektirecek kanama olabilecek,

vital organların orta derecede etkilendiği operasyonlar (mide rezeksiyonu, abdominal histerektomi, orta kulak ameliyatı, vb.) olarak tanımlanırken, grade 4 cerrahi: uzun sürecek, büyük kan kayıpları beklenen ve/veya vital organları direkt olarak etkileyecek operasyonlar (radikal prostatektomi, total kalça protezi, radikal boyun diseksiyonu, vertebra cerrahisi vb.) olarak tanımlandı (8). Perioperatif kardiyak risk değerlendirmesi için Revize Edilmiş Kardiyak Risk İndeksi kriterleri ve Mangano tarafından düzenlenmiş minör klinik kriterler kullanıldı (9,10). Kalp yetersizliği, semptomatik kalp kapak hastalığı, sol ventrikül hipertofisi, sinüs bradikardisi, atriyoventriküler blok, akciğer hastalığı, daha önceden sürekli beta bloker kullanım öyküsü, değerlendirmeyi zorlaştıracak bazal ST değişiklikleri olan ve postoperatif değerlendirmelerinde koopere olmayan hastalar çalışmadan dışlandılar.

Preoperatif Dönem

Preoperatif değerlendirmesi anestezi polikliniğinde yapılan hastalar cerrahi girişimden bir gün önce ziyaret edildi. Yakınlarına ve kendilerine yapılacak çalışma hakkında bilgi verilerek sözlü ve yazılı onamları alındı. Ameliyat öncesi değerlendirilmeleri yapıldı. Preoperatif en az sekiz saat aç bırakılan hastalar premedikasyon uygulanmadan preoperatif hazırlık odasına alındı.

Damar yolu açılan hastalara idame sıvısı (Isolyte-S) açlık süresine uygun olarak başlandı. Olgular operasyon masasına alındıktan sonra Datex-Ohmeda S/5 monitörü ile kalp atım hızı (KAH), noninvaziv ortalama arter basıncı (OAB), oksijen saturasyonu (SpO₂) ve standart II ve V derivasyonlarında EKG monitörizasyonu yapıldı. Anestezi derinliğinin belirlenmesi için Bispektral indeks (BIS) kullanıldı (11). BIS monitörizasyonu için cildin alkol ile temizlenip kurumasını takiben fronto-temporal bölgeye BIS sensörü yerleştirildi ve 5 saniye süreyle bastırılarak cilt sensör ilişkisi sağlandı.

Hastalar randomize çift kör bir şekilde 2 gruba ayrıldı: Esmolol (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL, USA) grubu (n= 20) ve kontrol grubu (n= 20). Esmolol grubuna, esmolol 500 µg/kg/dk 1 dakika süresince intravenöz (i.v.) yüklemesi yapıp kalp atım hızı <80/dk olacak şekilde esmolol infüzyonu (en fazla 300 µg /kg/dk), kontrol grubuna ise aynı süre boyunca % 0,9 NaCl i.v. verildi.

İntraoperatif Dönem

Anestezi indüksiyonu için hastalara fentanil (Vem ilaç, İstanbul, Türkiye) 1 µg/kg ve propofol (1%, Fresenius Kabi, Germany) 2 mg/kg uygulandı. Kas gevşetici olarak rokuronyum (Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) 0,6 mg/kg i.v. olarak uygulandı ve ardından orotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Volüm kontrollü modda tidal volüm 8 ml/kg, frekans 12/dk, end tidal CO₂ değeri 35-40 mmHg olacak şekilde ventilatöre bağlandı (Datex-Ohmeda S/5).

BIS değeri 40-60 arasında olacak şekilde sevofluran ve %50 O₂/hava kullanılarak ve gereğinde ideal kas gevşemesi için rokuronyum bromür 0.15 mg/kg i.v. verilerek gerçekleştirildi. Minimum alveolar konsantrasyon (MAK) +1 olacak şekilde sevofluran dozu ayarlandı. % 1.5 konsantrasyonun

üzerinde sevofluran gereksinimi olduğunda hastalara ek fentanil 1 µg/kg i.v. uygulaması yapıldı. 4 dakika esmolol infüzyonu sonrası kalp atım hızı >80/dk olan hastalara ikinci kez 500 µg/kg/dk i.v. yükleme uygulanıp 100 µg/kg/dk i.v. infüzyonla devam edildi. Hedef kalp hızı <80/dk olacak şekilde maksimum infüzyon miktarı 300 µg/kg/dk olmak üzere infüzyon artırıldı. Entübasyon sonrası 1., 10., 30., 60., 120. ve 180. dakikalarda KAH, OAB, end-tidal sevofluran düzeyleri ve BIS değerleri kaydedildi. Ameliyat süresince hastalara kristalloid ve kanama miktarına göre kolloid uygulanarak normovolemi sağlandı ve hemoglobin düzeyi ≥ 10 g/dl olacak şekilde eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Kalp atım hızı <50 /dk olduğunda atropin 0.5 mg uygulandı. Sistolik arter basıncı <100 mmHg olduğunda infüzyon uygulaması kesilerek hidrasyon artırıldı. Ameliyat bitiminde sevofluran uygulaması sonlandırıldı ve hastalara sugammadex 2 mg/kg i.v. uygulandı. BIS değeri ≥ 80 olduğunda, yeterli solunum sağlandığında ve koruyucu reflekslerin geri döndüğüne karar verildiğinde hastalar ekstübe edildi.

Postoperatif Dönem

Ameliyat bitiminde uyanık ve spontan solunumları yeterli olan hastalar ilaç infüzyonuna devam edilerek yoğun bakım ünitesine alındı. Hastalar ameliyat sonrası 48 saat yoğun bakım ünitesinde takip edildi.

Ameliyat bitiminden sonraki 10. ve 30. dakikalar ile 4., 12., 24., 36. ve 48. saatlerdeki KAH ve OAB değerleri kaydedildi. 50 mg morfin, 150 ml izotonik % 0,9 NaCl içinde 2cc bolus ve 10 dakika kilit süresi olacak şekilde hastalara hasta kontrollü analjezi uygulandı. Postoperatif dönemdeki ağrı miktarı VAS (vizuel analog skala) ile belirlendi. Postoperatif 30 dk., 4., 12., 24., 48. saat VAS değerleri, hasta kontrollü analjezi morfin tüketimi, bulantı, kusma ve titreme olup olmadığı kaydedildi.

Esmolol infüzyonu uygulanan hasta grubunda hedef kalp atımı hızı <80/dk olacak şekilde en fazla 300 µg/kg i.v. infüzyon uygulandı. Operasyon sonrası 4., 12., 24., 36. ve 48. saatlerdeki KAH ve OAB kayıtları yapıldı. Tüm hastalarda takip süresince normovolemi ve normotermi sağlandı. Postoperatif 48. saatte esmolol uygulaması kesilerek kontrol grubu ve esmolol grubundaki hastalar yoğun bakım ünitesinden cerrahi servise devredildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı ile yapılmıştır. Sürekli verilerin normal dağılıma uyup uymadığını belirlemek için Shapiro-Wilk testi yapıldı. Normal dağılıma uyan sürekli veriler ortalama \pm standart sapma, normal dağılıma uymayan sürekli veriler ortanca (25.75. çeyreklik aralık), kategorik veriler ise sayı (yüzde) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen ikili grupların karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin tekrarlayan ölçümlerinde tekrarlı ölçüm-

lerde varyans analizi yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması için ki-kare veya Fisher exact ki-kare testi uygulandı. P değerinin < 0.05 olması istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

Bulgular

Kontrol ve esmolol gruplarının bazal karakteristikleri ve operasyonel özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. İki grup arasında bazal karakteristikler ve operasyonel özellikler açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların bazal karakteristik ve operasyonel özelliklerinin karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (n = 20)	Esmolol Grubu (n = 20)	p
Yaş, yıl	60.85±13.84	61.35±13.96	0.910
Cinsiyet (%)			
Erkek	7 (35)	9 (45)	0.519
Kadın	13 (65)	11 (55)	
Cerrahi Grade (%)			
Grade 3	7 (35)	4 (20)	0.288
Grade 4	13 (65)	16 (80)	
ASA (%)			
1	3 (15)	6 (30)	0.218
2	11 (55)	12 (60)	
3	6 (30)	2 (1)	

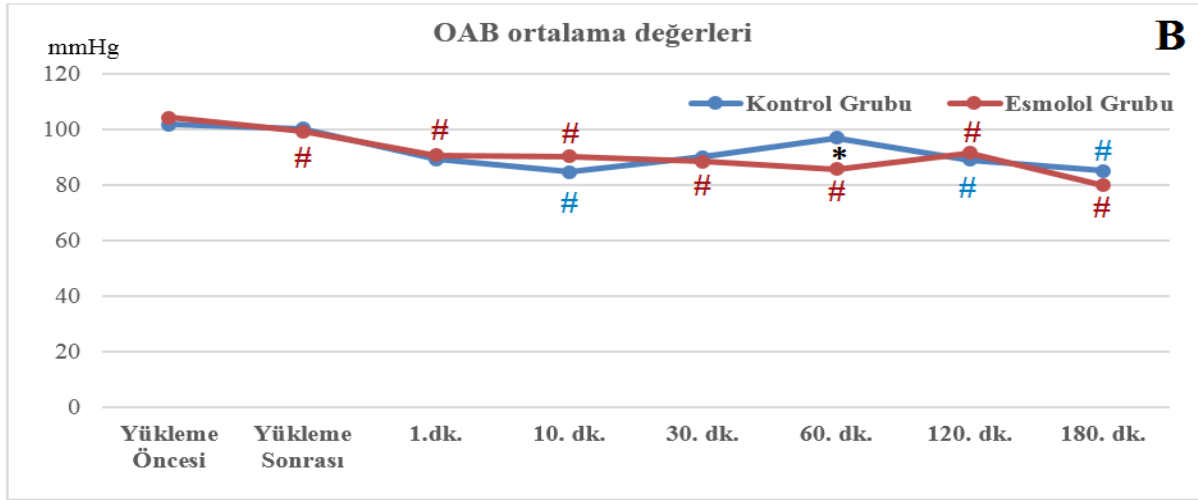
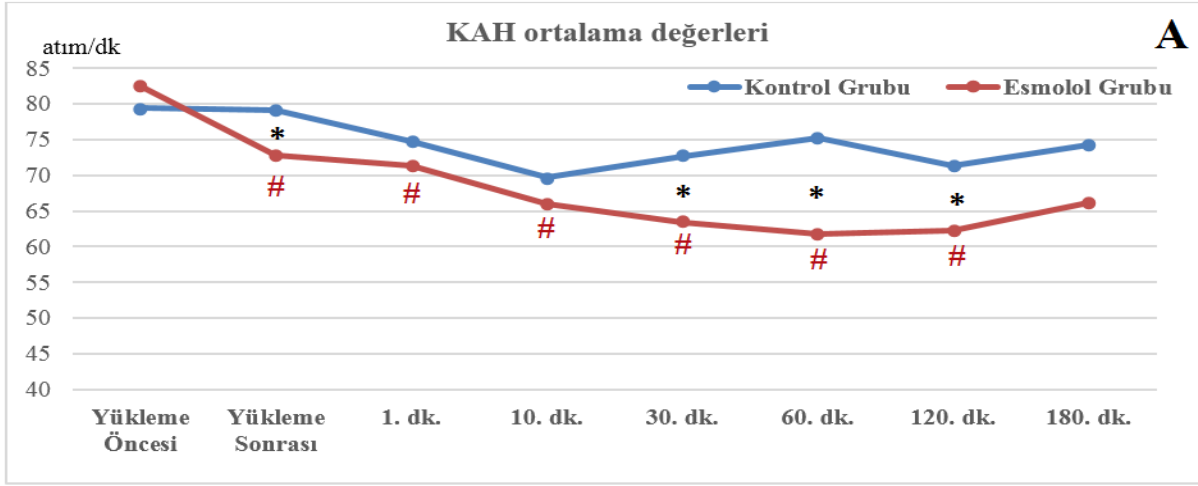
ASA: American Society of Anesthesiologists

Grupların karşılaştırılmasında ki-kare ve/veya Fisher exact ki-kare testi kullanılmıştır

Kontrol ve esmolol gruplarının preoperatif ve intraoperatif KAH ve OAB değerleri Şekil 1'de gösterilmektedir. Esmolol grubunda, ilaç yükleme sonrası KAH bazal değere göre anlamlı olarak azalırken, kontrol grubunda bazal değere göre anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edildi. Esmolol grubu ve kontrol grubu birbirleri ile karşılaştırıldığında ise; esmolol grubunda ilaç yükleme sonrası ve entübasyon sonrası 30., 60., 120. dk.'lardaki KAH değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (Şekil 1A). Benzer şekilde, Esmolol grubunda ilaç yükleme sonrası OAB bazal değere göre anlamlı olarak azalırken, kontrol grubunda ise entübasyon sonrası 10., 120. ve 180. dk.'lardaki OAB bazal değere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Esmolol grubu ve kontrol grubu birbirleri ile karşılaştırıldığında ise; esmolol grubunda ilaç entübasyon sonrası 60.dk.'daki OAB değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (Şekil 1B).

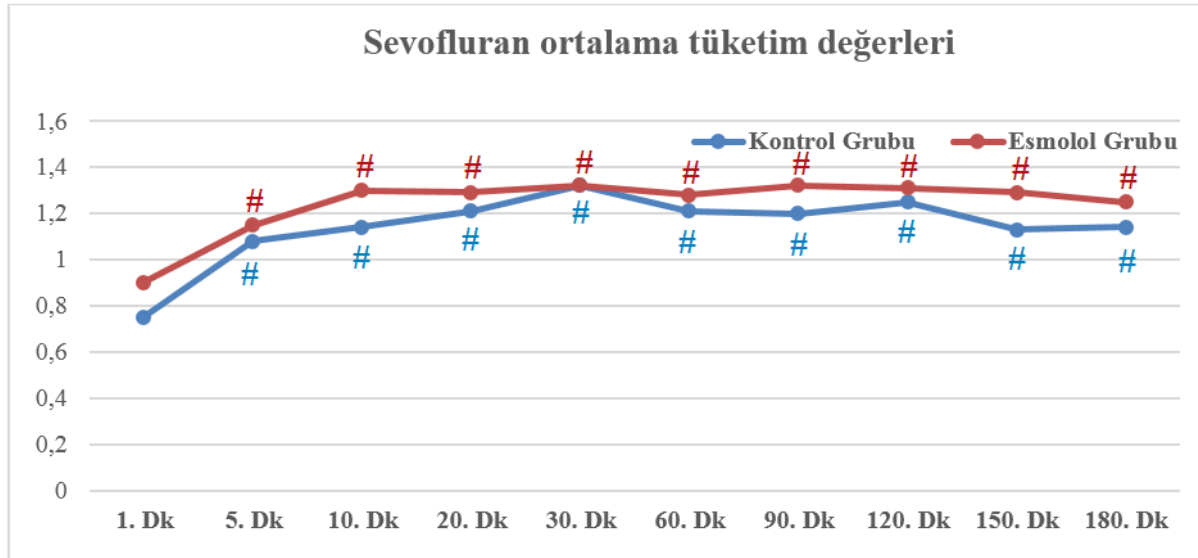
Perioperatif ek fentanil gereklilik miktarları ve oranları Tablo 2'de gösterilmektedir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, esmolol grubunda ek fentanil gereksinim sıklığının anlamlı olarak daha düşük olduğu (p = 0.047) ve kullanılan fentanil miktarının da anlamlı olarak daha az olduğu (p = 0.039) tespit edildi.

Grupların intraoperatif ortalama sevofluran tüketim miktarları Şekil 2'de gösterilmektedir. Her iki grupta da sevofluran tüketimi zamanla artış gösterdi. Ancak, kontrol ve esmolol grubu arasında sevofluran tüketimi açısından herhangi bir zaman noktasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.



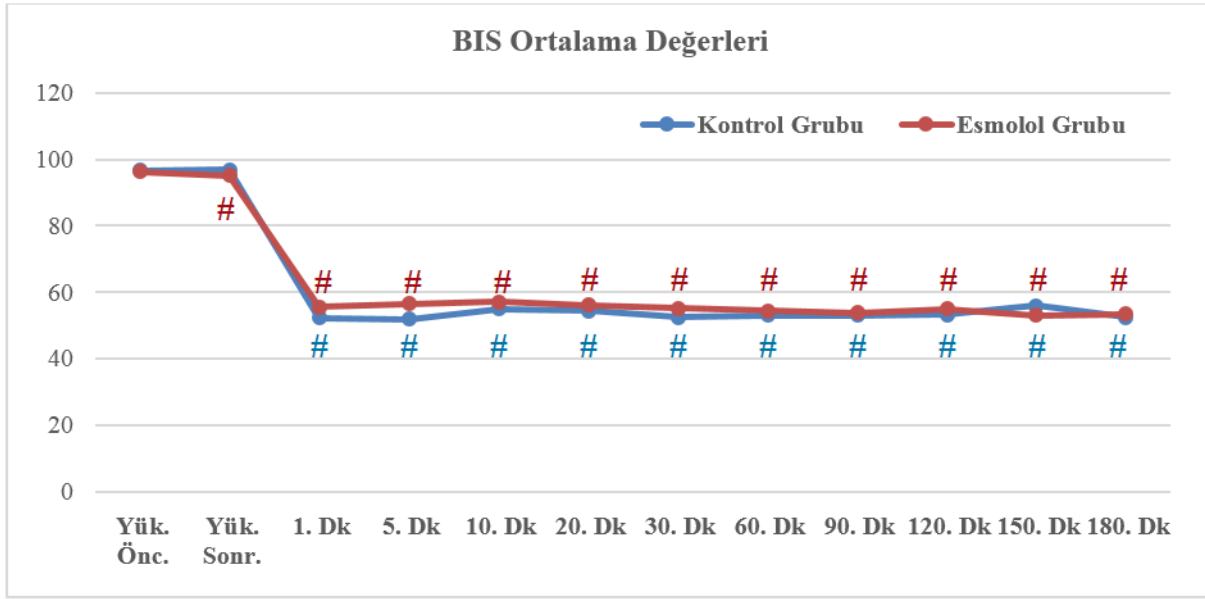
Şekil 1. Pre-operatif ve intraoperatif kalp atım hızı (A) ve ortalama arter basınçlarının (B) karşılaştırılması.

* $P < 0.05$ iki grup arasında aynı zaman noktasındaki farklılık için; # $P < 0.05$ aynı grup içerisindeki ilk değerle karşılaştırmadaki farklılık için.



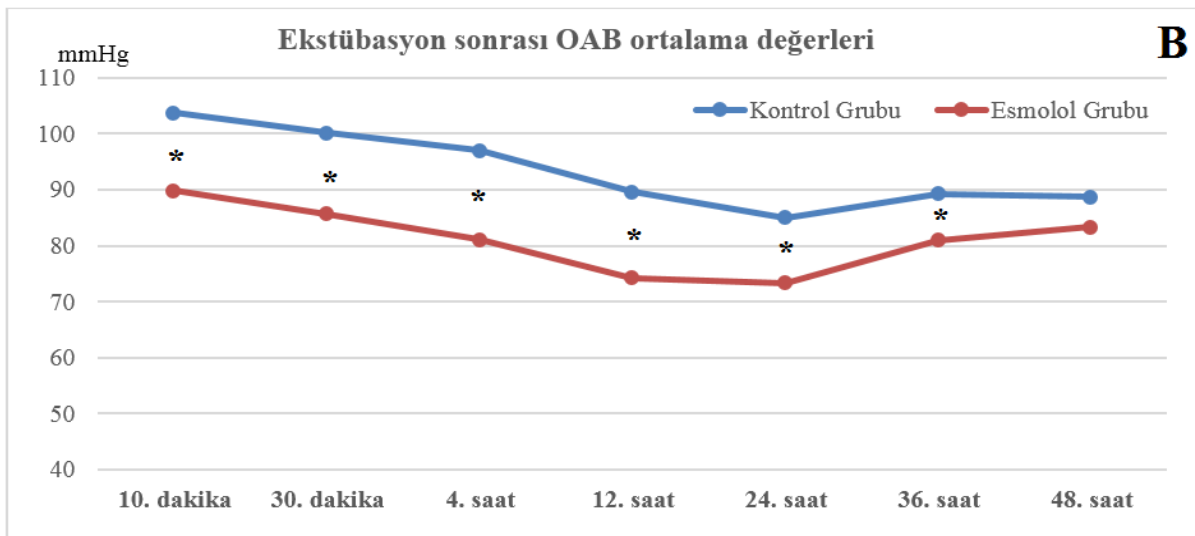
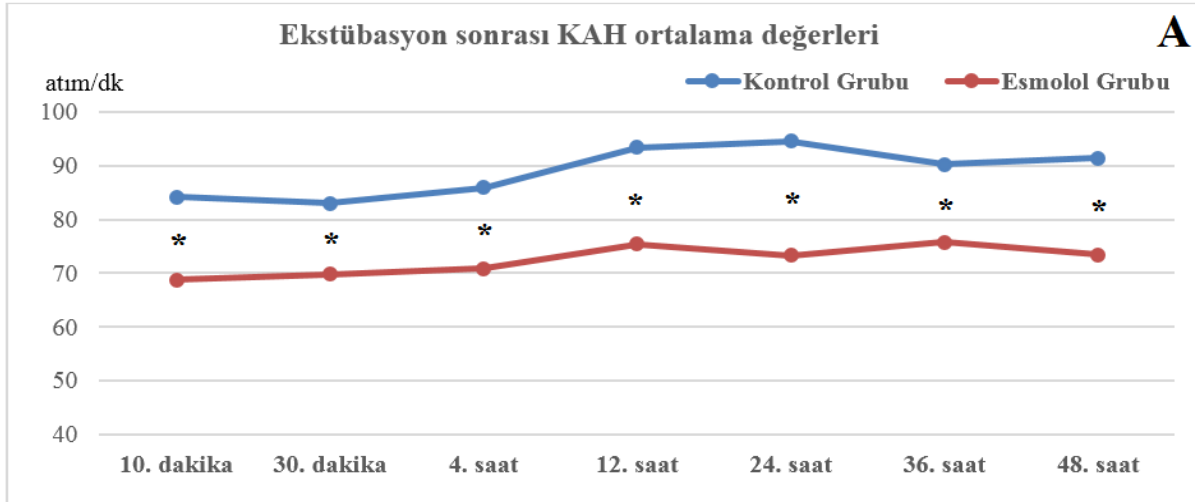
Şekil 2. Sevofluran tüketim değerinin karşılaştırılması.

* $P < 0.05$ iki grup arasında aynı zaman noktasındaki farklılık için; # $P < 0.05$ aynı grup içerisindeki ilk değerle karşılaştırmadaki farklılık için.



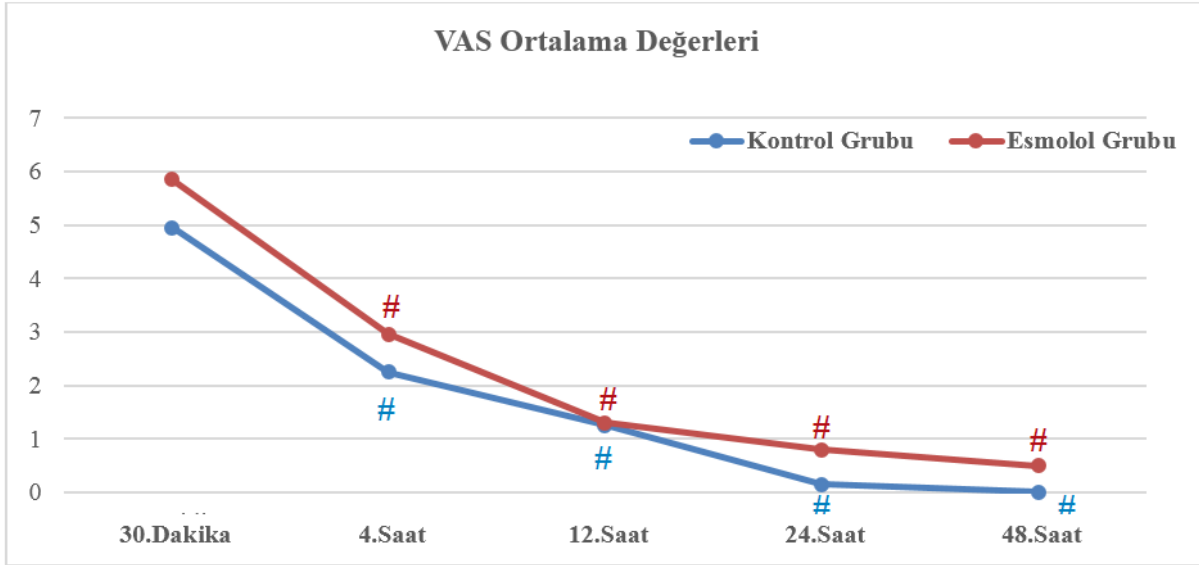
Şekil 3. BIS ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

* $P < 0.05$ iki grup arasında aynı zaman noktasındaki farklılık için; # $P < 0.05$ aynı grup içerisindeki ilk değerle karşılaştırmadaki farklılık için.



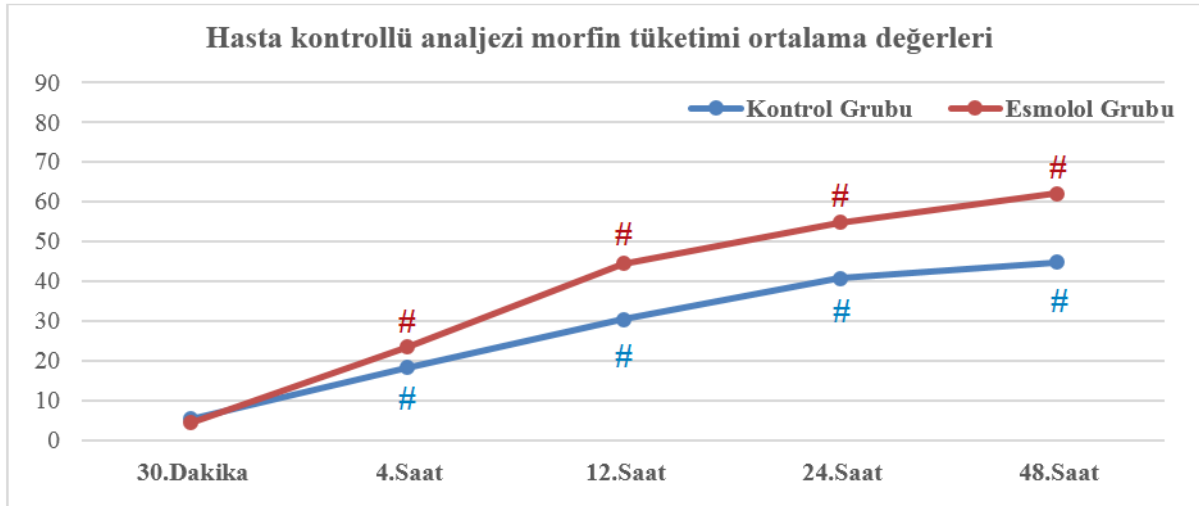
Şekil 4. Post-operatif kalp atım hızı (A) ve ortalama arter basınçlarının (B) karşılaştırılması.

* $P < 0.05$ iki grup arasında aynı zaman noktasındaki farklılık için; # $P < 0.05$ aynı grup içerisindeki yükleme öncesi değerle karşılaştırmadaki farklılık için.



Şekil 5. Post-operatif vizüel analog skala ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

* $P < 0.05$ iki grup arasında aynı zaman noktasındaki farklılık için; # $P < 0.05$ aynı grup içerisindeki ilk değerle karşılaştırmadaki farklılık için.



Şekil 6. Post-operatif hasta kontrollü analjezi morfin tüketimi ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

* $P < 0.05$ iki grup arasında aynı zaman noktasındaki farklılık için; # $P < 0.05$ aynı grup içerisindeki ilk değerle karşılaştırmadaki farklılık için.

Tablo 2. Peroperatif dönemde ek fentanil gereklilik ve miktarlarının karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (n = 20)	Esmolol Grubu (n = 20)	p
Ek fentanil gerekliliği (%)	14 (70)	8 (40)	0.047
Kullanılan ek fentanil miktarı, mcg	100 (75-225)	85 (50-100)	0.039

Grupların karşılaştırılmasında ki-kare testi ile Mann-Whitney U testi yapılmıştır.

Perioperatif BIS ortalama değerleri Şekil 3'te gösterilmektedir. Kontrol ve esmolol grupları arasında tüm zaman noktalarındaki BIS ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Alt grup analizlerinde; esmolol grubunda BIS değerinin yükleme sonrası hemen anlamlı olarak azaldığı, kontrol grubunda ise yüklemeden sonraki 1. dakikadan itibaren BIS değerinin anlamlı olarak azaldığı tespit edildi.

Ekstübasyon sonrası KAH ve OAB değerleri Şekil 4'de gösterilmektedir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, esmolol grubunda KAH değerlerinin ekstübasyon sonrası tüm zaman noktalarında anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi. Grup içi karşılaştırmaları yapıldığında; kontrol grubunda, ekstübasyon sonrası 4. saat, 12. saat, 24. saat, 36. saat ve 48. saat değerlerinin yükleme öncesi değerlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Esmolol grubunda ise ekstübasyon sonrası tüm ölçüm zamanlarındaki KAH değerleri, yükleme öncesi değerlere göre anlamlı olarak daha düşük idi (Şekil 4A). OAB açısından karşılaştırıldığında; esmolol grubunda OAB değerlerinin postoperatif 48. saat hariç diğer tüm zaman noktalarında anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi. Grup içi karşılaştırmalara bakıldığında ise; kontrol grubunda ekstübasyon sonrası 12., 24., 36. ve 48. saat OAB, yükleme öncesi değere göre anlamlı olarak daha düşük

idi. Esmolol grubunda ise ekstübasyon sonrası tüm ölçüm zamanlarındaki OAB değerlerinin yükleme öncesi değere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (Şekil 4B). Postoperatif VAS değerleri Şekil 5'te gösterilmektedir. Her iki grup arasında VAS ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Her iki grupta da 4. saat, 12. saat, 24. saat ve 48. saat VAS değerlerinin, 30. dakika VAS değerine göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi. Benzer şekilde, postoperatif hasta kontrollü analjezi morfin tüketimi değerlerinin de her 2 grupta benzer olduğu ve 4. saat, 12. saat, 24. saat ve 48. saat değerlerinin, 30. dakika değerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (Şekil 6).

Tablo 3. Postoperatif yan etkilerin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n = 20)	Esmolol Grubu (n = 20)	P
Bulantı (%)	1 (5)	2 (10)	0.548
Kusma (%)	1 (5)	0 (0)	0.311
Titreme (%)	4 (20)	5 (25)	0.705

Grupların karşılaştırılmasında ki-kare ve/veya Fisher exact ki-kare testi kullanılmıştır.

Postoperatif yan etkiler Tablo 3'te gösterilmektedir. Her iki grup arasında bulantı (p = 0.548), kusma (p = 0.311) ve titreme sıklığı (p = 0.705) açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Tartışma

Çalışmamızda, nonkardiyak cerrahi uygulanan ve kardiyak açıdan orta veya yüksek riskli olan hastalarda perioperatif dönemdeki sempatik aktivasyonla gelişen taşikardi ve buna bağlı oluşabilecek komplikasyonları azaltmak amacıyla perioperatif dönemde esmolol kullanımının klinik önemi araştırılmıştır. Ek olarak, esmolol'un kullanılan anestezi ve narkotik ilaç miktarı ve postoperatif analjezik ilaç tüketimi üzerine olan etkisi de incelenmiştir. Çalışmamızın ana bulgusu; esmololün peroperatif ve postoperatif dönemde KAH ve OAB'yi anlamlı bir şekilde düşürerek hemodinamik stabilizasyon sağladığı ve perioperatif kullanılan narkotik ajan miktarını azalttığıdır. Ancak, esmolol kullanımının intraoperatif tüketilen inhalasyon ajanı miktarı ve postoperatif kullanılan analjezik madde miktarı üzerine anlamlı bir etkinliği olmadığı tespit edildi.

Anestezi, entübasyon ve cerrahi girişime bağlı doku hasarı birer stres uyaranlarıdır (1,2). Bu uyaranlarla oluşan taşikardi, myokard oksijen tüketimini arttırıp, diyastolik dolumu azaltarak koroner kan akımını bozmaktadır. Bu nedenle perioperatif dönemdeki taşikardi artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilmektedir (6). Framingham çalışmasında, kalp atım hızında artışla birlikte kardiyovasküler mortalitede artış olduğu gösterilmiştir (12). Inhalasyon ajanları genellikle tek başlarına strese bağlı oluşan cevapların çoğunu baskılamada yeterli değildir. Bu nedenle, dengeli bir anestezi sağlanması ve strese bağlı cevapların azaltılması için opioidler kullanılmaktadır. Opioidlerin; kardiyovasküler stabiliteyi sağlama ve inhalasyon anesteziklerinin MAK değerini düşürme gibi pek çok olumlu etkileri mevcuttur (13). Bununla

beraber, son zamanlarda yapılan çalışmalarda, cerrahi girişim sırasında oluşan akut hemodinamik yanıtları ve stresi baskılamak için sempatotik ilaçların (beta blokerler) opioidlere alternatif olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir. Lindner ve arkadaşları (14), nonkardiyak cerrahi uygulanan hastalarda perioperatif beta bloker tedavisinin güvenilirliğini incelemişlerdir. Kardiyak açıdan orta-yüksek riskli olan hastalarda beta bloker kullanımının mortaliteyi anlamlı olarak düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Böylece, beta bloker tedavisinin esas olarak orta-yüksek riskli hastalarda güvenle kullanılabilmesi ve faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır (14). Biz de çalışmamızda kardiyak açıdan orta veya yüksek riskli olan hastaları dahil ettik ve bu hastalarda beta bloker kullanımının hemodinamik parametreler üzerinde herhangi bir olumsuz etkinin olmadığını tespit ettik. Tüm bu bulgular beraber değerlendirildiğinde preoperatif beta bloker tedavisinin orta yüksek riskli hastalarda güvenle kullanılabilmesi söylenebilir. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak, düşük riskli hastalar da incelenmiş ve düşük riskli hastalarda beta bloker kullanımının daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, perioperatif beta bloker tedavisinin kullanımının esas olarak orta-yüksek riskli hastalarda daha uygun ve güvenilir olduğu söylenebilir.

Domanski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kısa etkili, intravenöz beta blokerlerin perioperatif kullanımının güvenli ve etkin kardiyovasküler koruma sağladığı ve uzun etkili beta blokerlerin kullanımına bağlı gelişen potansiyel hipotansiyondan kaçınılabileceği belirtilmiştir (15). Esmololün, laringoskopi ve entübasyon da dahil olmak üzere pek çok peroperatif uyarıya karşı adrenerjik yanıtı baskılamada klinik olarak etkin olduğu gösterilmiştir (16,17). Bu nedenle yapılan son meta-analizlerde, perioperatif beta bloker uygulamasında esmolol infüzyonunun daha güvenli bir alternatif olabileceğini belirtmiştir (5). Hızlı başlangıç ve kısa etki sürelili β -1 selektif ilaç olan esmolol, spesifik hemodinamik hedefe uygun ilaç titrasyonu ile ilaç dozunun bireyselleştirilmesine izin vermektedir. Böylece ilaca bağlı bradikardi ve hipotansiyonu en aza indirerek kardiyak koruma sağlayabilmektedir (18). Yaptığımız çalışmamızda hedef kalp atım hızına ulaşmak için intraoperatif dönemde ve postoperatif 48 saat titre edilerek esmolol uygulaması yapılmıştır. Ortalama arter basıncı intraoperatif sadece 60. dk.'da esmolol grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmış olup bu değer de hipotansiyon olarak değerlendirilmemiştir. Dahası, çalışmamızda hiçbir hastada inotrop ihtiyacı olmamıştır. Bradikardi atakları ise atropin ile geri döndürebilmiş ve ek tedavi ihtiyacı olmamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan bir metaanalizde de non kardiyak cerrahiye giden hastalarda esmololün hipotansif ve bradikardi ataklarına neden olmadığı belirtilmiştir (19).

Hemodinamik instabiliteyle karakterize major cerrahi ve iyileşme sürecinde, bütün potent beta bloker ajanlar için başlangıç dozu ve tekrarlayan dozları belirlemek için protokollere ihtiyaç duyulmaktadır. Avrupa kılavuzlarında sistolik arteriyel basıncın 100 mmHg olmasının sonraki beta bloker

dozu vermek için yeterli olduğu önerilmektedir (20). Amerikan kılavuzlarında ise hipotansiyon olmamasının sonraki dozun verilmesi için yeterli olduğu belirtilmektedir (21). Biz de yaptığımız bu çalışmada kılavuzlar ve literatüre uygun olarak, esmolol idamesi için sistolik arter basıncının ≥ 100 mmHg olması sınırını kabul ettik. Priebe ve ark.'ları (22) agresif beta bloker kullanımının yüksek oranda yan etkiye ve yararlı etkilerde azalmaya neden olduğunu saptamışlar ve KAH'nin en fazla 80/dk olacak şekilde hedeflenmesinin optimal kardiyak koruma ve hasta güvenliği sağlayacağını bildirmişlerdir. Çalışmamızda da esmolol grubuna induksiyon öncesi KAH < 80 /dk olacak şekilde esmolol i.v. bolus ve devamında maksimum 300 μ /kg/dk olacak şekilde infüzyon tedavisi intraoperatif ve postoperatif 48 saat uygulanmış ve hiçbir hastada kalıcı bir yan etki görülmemiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, peroperatif dönemde uygulanan esmololün belirgin bir yan etki oluşturmadan etkin bir hemodinamik stabilizasyon sağladığını göstermektedir.

Esmolol, genel anestezi uygulanan operasyonlarda, kullanılan anestezi ve narkotik ilaç miktarını ve postoperatif analjezik ilaç tüketimini azaltmak amacıyla çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır. Chia ve arkadaşlarının genel anestezi altında histerektomi uyguladıkları çalışmalarında esmolol kullanımının intraoperatif inhalasyon ajanı ve peroperatif fentanil tüketimini azalttığı ve postoperatif dönemde analjezik tüketimini azalttığı gösterilmiştir (23). Bizim çalışmamızda da esmolol grubunda fentanil tüketim miktarının ve fentanil gereklilik sıklığının esmolol grubunda anlamlı olarak daha az olduğu saptandı. Ancak bu çalışmadan farklı olarak, çalışmamızda esmolol ve kontrol grupları arasında sevofluran tüketimi, postoperatif VAS skoru ve potoperatif aneljezik tüketimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun nedeni çalışmalarda uygulanan esmolol miktarlarındaki farklılıktan kaynaklanmış olmakla beraber, literatürdeki bazı çalışmalarda da (24) esmololün intraoperatif tüketilen anestezi madde miktarını azaltmadığı gösterilmiştir. Wilson ve arkadaşları ise esmololün anestezi induksiyonu sırasındaki propofol gereksinimini azalttığını bulmuşlardır (25). Ancak, ne yazık ki biz çalışmamızda esmololün propofol tüketim miktarına olan etkisini değerlendirmemiştik. Propofol tüketim miktarlarını da incelemek çalışmamıza ek katkı sağlayabilirdi. Çalışmamızdaki ve literatürdeki tüm bu bulgular beraber değerlendirildiğinde, perioperatif kullanılan beta blokerlerin kullanılan narkotik ilaç tüketimini azaltmada etkin bir rollerinin olduğu söylenebilir. Bunun en olası nedeni; esmololün, opioidlerin analjezik etkisini arttırmasına bağlanabilir. Bu konuda daha ayrıntılı bilgiler elde etmek için ileriye dönük ve geniş hasta katılımının olduğu çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda BIS değerleri 40-60 arasında tutulacak şekilde %1.5 konsantrasyonda sevofluran düzeylerine çıkmıştır. Kontrol ve esmolol grubunun BIS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Berkenstadt ve arkadaşları da esmololün BIS değerlerini değiştirmedini göstermişlerdir (26). Yan etkiler açısından bakıldığı zaman, çalışmamızda esmolol ve kontrol

grubu arasında bulantı, kusma, titreme ve ağrı açısından anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmişti. Çalışmamızdan farklı olarak, yapılan bir derlemede esmololün daha düşük miktarda bulantı ve kusma sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Ancak çalışmamızda bulantı-kusma sıklığı her iki grupta da oldukça düşük sıklıkta idi. Bu nedenle, gruplar arasında fark saptanmamasının nedeni her iki grupta da bu yan etkilerin oldukça az olmasından kaynaklanmış olabilir. Mevcut bulgular, esmololün orta yüksek riskli hastalarda belirgin bir yan etki insidansını arttırmadan etkin ve güvenli bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılığı hasta sayısının nispeten yetersiz olmasıdır. Daha fazla hasta ile yapılacak çalışmalar, bulgularımızın desteklenmesi bakımından önem arz edecektir. Ek olarak, hastaların ileriye dönük olarak takip edilmesi ve prognoz tayininin yapılması, çalışmamıza ek katkı sağlayabilirdi.

Sonuç

Genel anestezi altında major nonkardiyak cerrahi uygulanan ve kardiyak açıdan orta ve yüksek risk taşıyan hastalarda esmolol kullanımının perioperatif ve postoperatif dönemde etkin bir hemodinamik stabilizasyon sağladığını ve perioperatif kullanılan narkotik miktarını azalttığını gösterdik. Ancak, tüketilen inhalasyon ajanı ve postoperatif kullanılan analjezik madde miktarı üzerine esmololün anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

Etik onam: Bu çalışma için İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Araştırma ve Uygulama Hastanesi Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Tarih: 20.03.2012, karar no: 20/1).

Yazar Katkıları:

Konsept: HGÖ, TBT, BAÖ, MGÇ

Literatür Tarama: HGÖ, TBT, BAÖ, MGÇ

Tasarım: HGÖ, TBT, BAÖ, MGÇ

Veri toplama: HGÖ, TBT, BAÖ

Analiz ve yorum: HGÖ, TBT, BAÖ, MGÇ

Makale yazımı: HGÖ, TBT, BAÖ, MGÇ

Eleştirel incelenmesi: HGÖ, TBT, BAÖ, MGÇ

Çıkar Çatışması: Yok.

Finansal Destek: Yok

Kaynaklar

1. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld AB. Metabolic response to the stress of critical illness. Br J Anaesth 2014; 113: 945-54.
2. Gordon EK, Fleisher LA. Reducing perioperative cardiac morbidity and mortality: is this the right goal? Curr Opin Crit Care 2013; 19: 342-5.
3. Ersanlı M. Kalp hastasının kalp dışı cerrahi öncesi değerlendirilmesinde klinik kardiyoloğun yaklaşımı. Türk Kardiyol Der Arş 2001; 29: 117-130.
4. Anderson JL, Antman EM, Harold JG, Jessup M, O'Gara PT, Pinto FJ, et al. Clinical Practice Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation: collaborative efforts among the

- American College of Cardiology, the American Heart Association, and the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2014; 35: 2342-3.
5. Coloma M, Chiu JW, White PF. The Use of Esmolol as an Alternative to Remifentanyl During Desflurane Anesthesia for Fast-Track Outpatient Gynecologic Laparoscopic Surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 352-7.
 6. Blessberger H, Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Domanovits H, Schlager O, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Sep 26;9(9):CD013438.
 7. Wiest DB, Haney JS. Clinical pharmacokinetics and therapeutic efficacy of esmolol. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 347-56.
 8. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) Anestezi Uygulama Kılavuzları; Preoperatif Hazırlık 2005 Kasım
 9. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043-9.
 10. Mangano DT, Goldman L. Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1750-6.
 11. Rüsç D, Arndt C, Eberhart L, Tappert S, Nageldick D, Wulf H. Bispectral index to guide induction of anesthesia: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):66.
 12. Ho JE, Larson MG, Ghorbani A, Cheng S, Coglianese EE, Vasan RS, et al. Long-term cardiovascular risks associated with an elevated heart rate: the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(3): e000668.
 13. Thigpen JC, Odle BL, Harirforoosh S. Opioids: A Review of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Neonates, Infants, and Children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2019; 44: 591-609.
 14. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 353: 349-61.
 15. Domanski D, Schwarz ER. Clinical Review: Is the perioperative use of beta-blockers still recommended? A critical review of recent controversies. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2009; 14: 258-68.
 16. Cakırgöz MY, Taşdöğen A, Olguner C, Korkmaz H, Oğün E, Küçükebe B, et al. The effect of different doses of esmolol on hemodynamic, bispectral index and movement response during orotracheal intubation: prospective, randomized, double-blind study. *Rev Bras Anesthesiol* 2014; 64: 425-32.
 17. Foëx P, Sear JW. Challenges of β -blockade in surgical patients. *Anesthesiology* 2010; 113: 767-71.
 18. Ollila A, Vikatmaa L, Sund R, Pettilä V, Wilkman E. Efficacy and safety of intravenous esmolol for cardiac protection in non-cardiac surgery. A systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 2019; 51: 17-27.
 19. Landoni G, Turi S, Biondi-Zoccai G, Bignami E, Testa V, Belloni I, et al. Esmolol reduces perioperative ischemia in noncardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(2):219-29.
 20. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; 35: 2383-431.
 21. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 130: e278-333.
 22. Priebe HJ. Perioperative β blocker therapy. *IARS Review Course Lectures* 2003; 60-6.
 23. Chia YY, Chan MH, Ko NH, Liu K. Role of [beta]-Blockade in Anaesthesia and Postoperative Pain Management After Hysterectomy. *Br J Anaesth* 2004; 93: 799-805
 24. hawna, Bajwa SJ, Lalitha K, Dhar P, Kumar V. Influence of esmolol on requirement of inhalational agent using entropy and assessment of its effect on immediate postoperative pain score. *Indian J Anaesth* 2012; 56: 535-41.
 25. Wilson ES, McKinlay S, Crawford JM, Robb HM. The influence of esmolol non the dose of propofol required for induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 2004; 59: 122-6.
 26. Berkenstadt H, Loebstein R, Faibishenko I, Halkin H, Keidan I, Perel A. Effect of a single dose of esmolol on the bispectral index scale (BIS) during propofol/fentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002; 89: 509-11.
 27. Harless M, Depp C, Collins S, Hewer I. Role of Esmolol in Perioperative Analgesia and Anesthesia: A Literature Review. *AANA J*. 2015;83(3):167-77.

Effects of Femoral Remnant Preservation During Anterior Cruciate Ligament Reconstruction on the Clinical and Functional Outcomes

Ön Çapraz Bağ Rekonstrüksiyonu Sırasında Femoral Kalıntıların Korunmasının Fonksiyonel ve Klinik Sonuçlar Üzerine Etkisi

Baki Volkan ÇETİN¹ , Mehmet Akif ALTAY¹ , Serkan SİPAHİOĞLU² , İzzettin YAZAR³ 

¹Department of Orthopaedics and Traumatology, Harran University Medicine Faculty, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Department of Orthopedics and Traumatology, Ordu University Medicine Faculty, Ordu, TÜRKİYE

³Department of Orthopaedics and Traumatology, Gökşun State Hospital, Kahramanmaraş, TÜRKİYE

Abstract

Background: The aim of this study is to compare the functional and clinical results of the femoral remnant-sparing reconstruction technique with the standard technique in the surgical reconstruction of anterior cruciate ligament (ACL) tears.

Materials and Methods: 150 patients (all men) who underwent surgery for ACL tear were included in the prospective randomized study. The patients were randomly divided into two groups. In Group A (n=75), ACL reconstruction with preservation of tibial and femoral remnants was performed using hamstring tendon autograft. In group B (n=75), standard reconstruction technique was performed with hamstring tendon autograft and femoral remnants were removed while tibial remnants were preserved. The mean age of patients in Group A was 27.23±5.64 years, and 26.72±5.82 years in Group B. The interval between trauma and operation was 4.36±3.21 months in Group A and 3.56±3.08 months in Group B. The mean follow-up period of the patients was 38.05±6.11 months for Group A and 36.86±8.04 months for Group B. There was no difference between the two groups in terms of age of the patients, interval between trauma and operation and follow-up periods (p>0.05). Clinical outcomes of surgery were evaluated using Lysholm score, International Knee Documentation Committee (IKDC) score, Subjective IKDC 2000 knee score, and physical instability tests.

Results: Statistically significant improvement was detected in the preoperative Lysholm, subjective and objective IKDC knee scores, joint range of motion and knee stability tests (Lachman, Pivot Shift, Anterior Drawer) of Group A and Group B patients (p<0.001). When preoperative and postoperative comparisons were made between the groups in early (18 months) controls, a significant increase was found in favor of Group A in Lysholm, subjective and objective IKDC knee scores (p<0.05). There were no significant differences in Lysholm, subjective and objective IKDC knee scores, joint range of motion, and knee stability tests (Lachman, Pivot Shift, Forward drawer) at the last follow-up of the patients (p>0.05).

Conclusions: In the surgical reconstruction of ACL tears, the histologically determined theoretical contribution of ACL femoral remnants in ACL reconstruction performed by preserving the femoral remnants is not clearly observed in clinical and functional results.

Key Words: Anterior cruciate ligament tear, Arthroscopic ACL reconstruction, Femoral remnant.

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, ön çapraz bağ (ÖÇB) yırtıklarının cerrahi tedavisinde, femoral kalıntıların korunduğu rekonstrüksiyon tekniği ile standart tekniğin fonksiyonel ve klinik sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: İleriye dönük randomize olarak planlanan çalışmaya, ÖÇB yırtığı nedeniyle cerrahi uygulanan 150 hasta (tamamı erkek) dahil edildi. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Grup A'da (n=75) hastalara hamstring tendon otogrefti kullanılarak tibial ve femoral kalıntıların korunduğu ÖÇB rekonstrüksiyonu uygulandı. Grup B'de (n=75) ise hamstring tendon otogrefti ile standart rekonstrüksiyon tekniği uygulandı ve tibial kalıntılar korunurken femoral kalıntılar temizlendi. Grup A hastalarının yaş ortalaması, 27,23±5,64 yıl, Grup B'de ise 26,72±5,82 yıldır. Travma-operasyon arası geçen süre, Grup A'da 4,36±3,21 ay, Grup B'de 3,56±3,08 aydır. Hastaların takip süresi, Grup A için 38,05±6,11 ay, Grup B için ise 36,86±8,04 ay olarak hesaplandı. Her iki grup arasında, hastaların yaşları, travma-operasyon arası geçen süre ve takip süreleri açısından farklılık yoktu (p>0,05). Cerrahinin klinik sonuçları Lysholm skorlaması, Uluslararası Diz Dokümantasyon Komitesi (IKDC) skoru, Subjektif IKDC 2000 diz skorlaması ve fiziksel instabilite testleriyle değerlendirildi.

Bulgular: Grup A ve Grup B hastalarının ameliyat öncesi Lysholm, subjektif ve objektif IKDC diz skorlarında, eklem hareket açıklıklarında ve diz stabilite testlerinde (Lachman, Pivot Shift, Öne Çekmece) ameliyat sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzelme tespit edildi (p<0,001). Erken dönem (18 ay) kontrollerde gruplar arasında ameliyat öncesi ve sonrası karşılaştırma yapıldığında Lysholm, subjektif ve objektif IKDC diz skorlarında Grup A lehine anlamlı yükseklik saptansa da (p<0,05) hastaların son kontrollerinde Lysholm, subjektif ve objektif IKDC diz skorlarında, eklem hareket açıklıklarında ve diz stabilite testleri (Lachman, Pivot Shift, Öne çekmece) açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05).

Sonuç: ÖÇB yırtıklarının cerrahi tedavisinde, femoral kalıntılar korunarak yapılan ÖÇB rekonstrüksiyonunda, ÖÇB femoral kalıntıların histolojik olarak tespit edilen teorik katkısı, klinik ve fonksiyonel sonuçlarda belirgin olarak izlenmemektedir.

Anahtar kelimeler: Ön çapraz bağ yırtığı, Artroskopik ÖÇB rekonstrüksiyonu, Femoral kalıntı

Corresponding Author/ Sorumlu Yazar

Dr. Baki Volkan ÇETİN
Harran University School of Medicine,
Department of Orthopaedics & Traumatology, Osmanbey Campus,
Şanlıurfa-Mardin Karayolu Üzeri
18.Km, 63290, Şanlıurfa/TÜRKİYE

E-mail: bvolkanc1@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 29.06.2022

Accepted / Kabul tarihi: 05.08.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1137590

Introduction

Anterior cruciate ligament (ACL) tears are common sports-related injuries (1). Osteoarthritis may be a possible future outcome in patients with knee instability as a result of ACL tear. The causes of osteoarthritis are chondral lesions and meniscus tears as a result of repeated subluxation (2).

Successful results have been reported in the reconstruction of ACL tears, after the developments in arthroscopic surgical techniques and rehabilitation principles. Purpose of ACL reconstruction is to prevent degeneration by providing knee stabilization and to protect the knee from secondary injuries. Despite advances in ACL reconstruction, graft failure is still a serious problem. Returning to sport activities in the early period and weak graft structure have been shown as the main causes of failure (3). Late-stage osteoarthritis cannot be prevented because of problems related to grafts and proprioception cannot be provided as in the pre-injury period. Accordingly, the biointegration of the graft and optimizing its long-term strength have become important treatment goals.

Some authors reported that preservation of the ACL remnant has positive effects on graft revascularization, ligationization, tendon-bone integration and proprioceptive functions (4-8) ACL tibial remnants were also examined histologically for their proprioceptive potential in the literature. Dhillon et al. found that 46% of the ruptured anterior cruciate ligaments had proprioceptive fibers and 52.4% had mechanoreceptors (9). Lee et al. compared the sections taken from the intact and torn ACL samples in terms of mechanoreceptor numbers and observed that the mechanoreceptors were distributed similarly in the tibial and femoral attachments (10).

The aim of this study is to evaluate the effect of preservation of femoral side ACL remnant on functional and clinical outcomes in anatomical single band ACL reconstruction method. Our hypothesis is that better results can be obtained with femoral remnant-sparing technique in ACL reconstruction.

Materials and Methods

This a prospective randomized study including 150 patients who were diagnosed with ACL rupture and underwent surgical reconstruction were included in the study between March 2015 and January 2019. Written informed consent was obtained from all patients and the study was approved by the Local Research Ethics Committee (Harran University Ethics Committee (Decision Date: 16.01.2015, No:01-20). ACL injuries were mostly caused by amateur sports-related injuries among the patients (Table 1). There are no professional athletes among the patients. Patients between 18-40 years of age with isolated unilateral ACL tear were included in the study. The diagnosis of the patients was made with physical examination and magnetic resonance image imaging (MRI). First of all, swelling, ecchymosis and deformity were checked and recorded.

Table 1. Injury Types of Patients

Etiology	Group A (n=56)	Group B (n=54)
Sport activity	47	45
Traffic accident	2	1
Jumping	7	8

Then, the knee stability tests were applied (anterior drawer, lachman, and pivot shift). MRI was requested for patients who were thought to have anterior cruciate ligament injury. ACL reconstruction was planned at least three weeks after the trauma. Previous surgery on the same knee, grade 3-4 chondral damage, ACL or meniscus tear in the contralateral knee, concomitant posterior cruciate ligament (PCL) and grade 3-4 medial collateral ligament tear, more than 1 year trauma-operation interval, additional surgery of total and subtotal meniscectomy in more than 50% meniscus was excised and noncompliance with physical therapy and follow-up protocols were exclusion criteria of the study.

Functional evaluations were performed preoperatively and at 3, 6, 12 months and at the last follow-up with Lysholm score, International Knee Documentation Committee Evaluation (IKDC), subjective IKDC 2000 score and physical instability tests (Table 2).

Statistical analyses were conducted with SPSS for Windows version 25.0 software (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, USA). The Shapiro Wilk test was employed to assess the normal distribution of data. Numerical variables with normal distribution were presented as mean \pm standard deviation, while those without normal distribution were expressed as median (interquartile range) values. Categorical variables were stated as number (n) and percentage (%). Comparison of two-sample numerical variables was conducted using the Unpaired Student's t-test and Mann-Whitney U test. To compare intragroup alterations over time (from preoperative to postoperative), all dependent variables were examined with Friedman's test and Wilcoxon t-test. The Pearson Chi-square test was also used to compare categorical variables. The confidence interval (CI) was accepted as 95% throughout the analyses. A two-tailed p value of <0.05 was considered statistically significant.

Surgical Technique

The patients were followed up for 3 weeks without surgery after trauma. Rehabilitation was performed to relieve the pain and swelling caused by the acute event and to provide the range of motion of the joint. Both groups were repaired with a transtibial hamstring autograft. All operations of group A were performed by the same surgeon, and operations of group B were performed by another surgeon in the same clinic.

The patients were placed in the supine position on the operating table and the knee were hung down from the

table to allow 0-120° range of motion. Pneumatic tourniquet was applied for all patients. Anteromedial (AM) and anterolateral (AL) portals were used for standard knee arthroscopy. First, a systematic arthroscopic knee examination was performed. ACL tear was confirmed (Figure 1). Concomitant meniscus and chondral injury were noted. In both groups, ACL reconstruction was performed with arthroscopy-assisted double-layer semitendinosus and gracilis hamstring autologous graft. After palpating the tuberositas tibia and pes anserinus fascia, a slightly oblique

2-3 cm incision was made from 1 cm above to 2 cm medial of the tuberositas tibia. Gracilis and semitendinosus tendons were palpated under the fascia and separated from the fascia by blunt dissection. Tendons were fixed to each other in tension with the proximal and distal parts in opposite directions using the Krackow technique. In order to reduce the elongation of the graft in the joint after fixation and to minimize stress relaxation, stretching was applied with a constant force for approximately 10 minutes before the graft was placed.

Table 2. Preoperative Stability Tests and Functional Scores

PREOP	Group A (n=56)	Group B (n=54)	p value
Range of motion	129.26±1.16	130.60±0.60	> 0.05
Stability tests			
Lachman			
negative	0 (0%)	0 (0%)	0.586
+	0 (0%)	0 (0%)	
2+	14 (46.7%)	16 (53.3%)	
3+	42 (52.5%)	38 (47.5%)	
Pivot Shift			
negative	5 (50%)	5 (50%)	0.321
+	17 (54.8%)	14 (45.2%)	
2+	31 (47.0%)	35 (53.0%)	
3+	3 (100%)	0 (0%)	
Anterior drawer			
negative	0 (0%)	0 (0%)	0.172
+	0 (0%)	0 (0%)	
2+	19 (61.3%)	12 (38.7%)	
3+	37 (46.8%)	42 (53.2%)	
Functional scores			
Lysholm	63.00 (7,00)	64.00 (5,00)	0.071
IKDC Subjective 2000	54.50 (6,75)	54.50 (6,00)	0.962
IKDC Objective			
A	0 (0%)	1 (100%)	0.712
B	9 (56.3%)	7 (43.8%)	
C	15 (53.6%)	13 (46.4%)	
D	32 (49.2%)	33 (50.8%)	

First of all, ACL tibial remnant was detected on tibial plateau. The tibial tunnel was performed with the transtibial technique in both study groups. In the tibial tunnel preparation, anatomic insertion point of ACL was determined according to the ACL remnant and anatomic landmarks, and drilling was performed in a controlled manner to pass through the remnant. The width of the tibial tunnel was arranged according to graft size.

The intercondylar notch was carefully examined in the patient group (Group A) who underwent ACL reconstruction with preserving the femoral remnants technique. Minimal notch debridement was performed in this group. ACL residues were released if they adhered to the surrounding tissue and PCL. The femoral remnant and footprint were detected by sight and feel with the aid of a probe. Generally, the femoral remnants were plump-looking and firmly attached to the bone. The femoral remnant and footprint remnants were left to preserve proprioception and to be useful in locating tunnels (Figure 2). When the femoral footprint

was detected, a femoral tunnel was drilled to pass through its center as a guide for the tunnel. Drilling was done from the middle of the femoral stump. We did not define the AM and PL bands separately in our cases.

In the patient group who underwent standard ACL reconstruction (Group B), the intercondylar notch was exposed with a radiofrequency device to define the medial wall of the lateral condyle of the femur. The soft tissues and footprints close to the femoral tunnel entry site were removed. Ligament remnants in the tibial tunnel opening into the joint were removed. The tibial stump was preserved as it was in Group A patients (Figure 3).

Graft placement, position during knee movements, tension, presence of impingement were evaluated arthroscopically. A hemovac drain was placed into the knee from the anterolateral portal.

Postoperative Rehabilitation

The same rehabilitation program was used for both groups.

Angle-adjustable knee orthosis is locked in extension. Patient-controlled parenteral analgesia was administered to the patients for 24 hours postoperatively. Quadriceps strengthening exercises were started on the first postoperative day allowing 30° flexion and 0° extension. In the hospital and during the follow-up outpatient clinic controls, flexion was gradually increased by 10° and reached up to 90°. Active exer-

cises were continued during the day in the flexion and extension values of the angle-adjustable knee brace. Knee brace was used with a locked in extension for sleep at night for 6 weeks. Crutches were recommended to the patients for 6-8 weeks postoperatively. Partial weight bearing was allowed from the 3rd week. Walking and light exercise program was applied from the 2nd month. Sport activities were not allowed before 6 months.



Figure 1. Arthroscopic examination of ACL



Figure 2. Tunnel Preparation guided by femoral remnants



Figure 3. Tibial Tunnel Preparation

Results

The number of 150 patients defined initially for both groups (75 patients for Group A, 75 patients for Group B) was determined as 56 patients for Group A, (ACL remnants were preserved in the femoral attachment area) and 54 patients for Group B, (the remnants were debrided) after examination results and diagnosis of meniscal and chondral injury in the arthroscopic examination in accordance with the exclusion criteria. The mean age of the patients was

27.23±5.64 years in Group A and 26.72±5.82 years in Group B. The interval between trauma and operation day was 4.36±3.21 months in Group A and 3.56±3.08 months in Group B (min 1 month, maximum 12 months). The follow-up period of the patients was 38.05±6.11 months for Group A and 36.86±8.04 months for Group B. There was no difference between the two groups in terms of mean age, interval between trauma and operation and follow-up periods ($p>0.05$). There was no difference between the groups in terms of meniscus and chondral injuries (Table 3).

Table 3. Demographic and Clinical Factors

	Group A (n=56)	Group B (n=54)	p value
Age	27.23±5.64	26.72±5.82	0.642
Side			
Right	29	33	0.324
Left	27	21	
Time to surgery (months)	4.36±3.21	3.56±3.08	0.083
Follow-up Time (months)	38.05±6.11	36.86±8.04	0.255
Meniscus Injury			
medial	27	28	0.864
lateral	10	8	
medial + lateral	5	3	
No injury	14	15	
Chondral Injury			
Grade 1-2	34	30	0.583
No injury	22	24	

Satisfactory clinical results were obtained compared to preoperative clinical results in both groups. Knee stability and functional scores were significantly higher compared to preoperative results in group A. Similarly, knee stability and functional scores were found to be significantly better in the standard reconstruction group ($p<0.001$) (Figure 4-5). The functional scores (Lysholm: $p=0.04$, IKDC: $p=0.05$) in the first 18 months were found to be higher in Group A. However, there was no clinically significant difference in joint range of motion, stability tests and functional scores at the final examination ($p>0.05$) (Table 4).

Superficial wound infection occurred in 7 patients (4 patients group A and 3 patients group B) as an early complication, which was treated with IV antibiotherapy. In 11 patients (6 patients in group A and 5 patients in group B), range of motion was limited due to arthrofibrosis which was observed in the first 3 months. They responded well to physical therapy. Deep vein thrombosis, compartment syndrome were not observed. No re-rupture and implant failure were detected in the last postoperative follow-up of the patients.

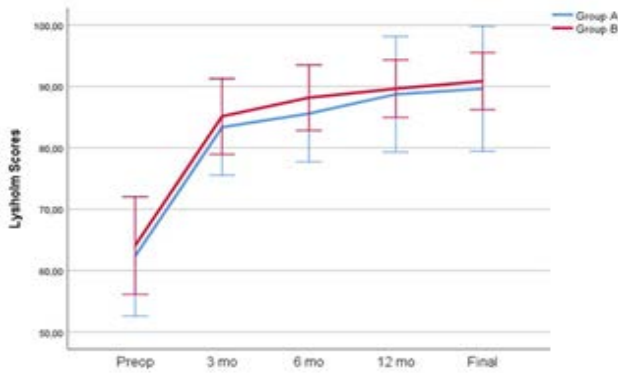


Figure 4. Lysholm Scores

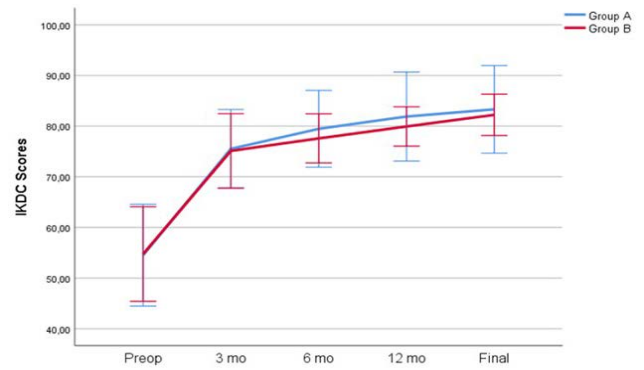


Figure 5. IKDC Scores

Table 4. Stability Tests and Functional Scores (Final)

FINAL	Group A (n=56)	Group B (n=54)	p value
Range of motion	136.60±0.43	136.32±0.44	> 0.05
Stability Tests			
Lachman			
negative	41 (67.2%)	32 (68.1%)	0.150
+	15 (31.9%)	20 (57.1%)	
2+	0 (0%)	2 (100%)	
3+	0 (0%)	0 (100%)	
Pivot Shift			
negative	44 (55.0%)	36 (45.0%)	0.269
+	12 (41.4%)	17 (58.6%)	
2+	0 (0%)	1 (100%)	
3+	0 (0%)	0 (0%)	
Anterior drawer			
negative	46 (55.4%)	37 (44.6%)	0.097
+	10 (37.0%)	17 (63.0%)	
2+	0 (0%)	0 (0%)	
3+	0 (0%)	0 (0%)	
Functional scores			
Lysholm	90.00 (6.75)	91.00 (2.00)	0.195
IKDC Subjective 2000	84.00 (5.75)	82.00 (3.00)	0.071
IKDC Objective			
A	37 (51.4%)	35 (48.6%)	0.907
B	15 (48.4%)	16 (51.6%)	
C	4 (57.1%)	3 (42.9%)	
D	0 (0%)	0 (0%)	

Discussion

According to the main findings of this study, ACL reconstruction performed by preserving the existing femoral footprint and remnant did not have an effect on knee stability. Additionally, no significant difference was found between the two groups in terms of functional scores and range of motion. Furthermore, it was noted that there was no difference in terms of complications in both groups. Schultz first described the mechanoreceptors and proprioceptive functions in human ACL in detail in 1984 (11). Later, Denti demonstrated mechanoreceptors on the ACL residue that he obtained arthroscopically in 1994 (12). The ACL is highly innervated by mechanoreceptors. Mechanoreceptors contribute to the sense of position of the knee, defined as proprioception. There is a positive correlation

between the number of mechanoreceptors and joint position sense, and it has been reported that mechanoreceptors on preserved ACL residues are valuable in gaining joint position sense (10-13). However, the degree of joint laxity due to impaired joint capsule and muscle strength does not affect the proprioceptive function of the knee. It has also been reported that preservation of ACL remnants prevents anterior tibial translation by increasing mechanical resistance (14-16). Histomorphologically, blood flow, ligamentization, remodeling and type III collagen levels and tendon-bone integration were observed to be better in the tibial remnant preserved patients (8,9,17). It has been reported that the loading capacity of the graft at the 24th week after the reconstruction was significantly higher in the group with preserved tibial

remnant (18). It was reported that the functional results and especially the sense of joint position were better in the group that underwent remnant-conserving surgery (7). The clinical results of remnant-conserving surgery are still controversial although the results of histomorphological and animal studies. There are some studies report the positive effect of the preservation of the tibial stump or remnant (19-21) while other studies report that remnant-preserving has no effect (22) or effective only on knee instability (23). The lack of standardization in study designs and short follow-up periods are the limitations of the studies. Therefore, in the present study, we aimed to compare the results of homogeneous patient groups. There was no statistically significant difference between the groups in terms of age, side, gender, follow-up periods, meniscal and chondral injury levels. Morphologically normal mechanoreceptors have been detected in remnants at both tibial and femoral ACL attachments (24,25). The studies on ACL remnant have given different rates for the presence of ACL femoral remnants. Wittsteint et al. evaluated the patients operated for ACL reconstruction (n=111), they reported the presence of femoral remnants was found in 83% of 63 patients retrospectively and 98% of 48 patients followed prospectively (26). A short remnant has been reported in the majority of cases after careful notchplasty. In the present study, we thought it may be beneficial to preserve the ACL remnant at the femoral insertion area, as in the similar technique in which the tibial remnant is preserved (20). In Group A, ACL remnants and/or footprints were not detected at the femoral attachment site in 6 patients (92,86%). Two of 6 patients were already excluded as they have history of trauma 1 year ago.

ACL remnant at the tibial attachment site has been used as a guide for tibial tunnel preparation in the anatomical reconstruction of the ACL (27). This technique can prevent graft compression during knee extension due to tibial tunnel malposition (28). Similarly, the femoral remnant can be used as a guide for femoral tunnel preparation. The femoral remnant will be also a useful marker for correct graft placement. It has been reported that the use of the femoral remnant as a marker in the preparation of the femoral tunnel is more anatomical than the positioning with the over the top position guide (21). Additionally, the valve mechanism provided by the protective remnant tissue prevents synovial fluid entry and thus graft failure due to tunnel expansion can be prevented (29,30). Despite the theoretical advantage of using the femoral footprint as a guide, the difficulty of the technique and the need for experience appear as a disadvantage.

We thought that the clinical and functional results would be better than the standard procedure as a result of the improvement in the vascularization, ligamentization, integration of the graft, and especially in the proprioceptive functions during the healing process. In the study designed for this purpose, although there was no difference in the results of manual examination in the early postoperative follow-up (18 months), we found a significant difference in functional

scores, especially Lysholm scores, in favor of the group with preserved femoral remnant ($p<0.05$). The high functional results in Group A in the first 18 months can be attributed to the contribution of femoral remnants to graft healing. However, in the final controls of the patients, we observed that there was no difference in the effect of preservation of the femoral remnants on the knee stability and functional scores after completing the graft integration and returning to active daily life. Similarly, the lately review of comparative studies of remnant-sparing surgeries (19), revealed that remnant-sparing technique's effect on clinical and functional results could not be demonstrated. These results were consistent with the latest data in the present study.

It is important to evaluate the results of the study that both groups are homogeneous and the accompanying intra-articular lesions are similar. Additionally, the operations of both groups are performed by two different surgeons at the consultant level. We believe that standardization contributes to the value of the study in terms of comparison of clinical and functional efficacy of only femoral remnants. Although femoral remnant-sparing technique contributes to rapid recovery and functional scores in the early period, the difficult and demanding of the technique, the absence of functional and clinical differences between the groups in the final controls can be questioned the necessity of remnant-sparing surgery.

There are several limitations in this study. Firstly, objective parameters are not sufficient, and only male patients are included in the study. Secondly, the structure and quantity of the femoral and tibial remnants and their effect on the results have not been evaluated. Furthermore the condition of the graft and the tunnel could not be evaluated radiologically at the end of the follow-up.

Conclusion

Based on the results we obtained in this study, there is no significant effect of preservation of the femoral remnants during ACL reconstruction surgery on clinical outcomes and functional scores. Therefore, the necessity of very careful preservation of ACL femoral remnants can be questioned considering the difficult and experiential technique.

Ethical Approval: The study protocol was approved by Harran University Ethics Committee (Decision Date: 16.01.2015, No:01-20).

Author Contributions:

Concept: B.V.Ç., M.A.A.

Literature Review: B.V.Ç.

Design : B.V.Ç., M.A.A.

Data acquisition:

Analysis and interpretation: B.V.Ç., M.A.A.

Writing manuscript: B.V.Ç., M.A.A.

Critical revision of manuscript: B.V.Ç., M.A.A., S.S., İ.Y.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interests.

Financial Disclosure: This study was supported by grants from Harran University's scientific committee (Decision 24.04.2015-15064).

References

- Erden T, Tokar B, Toprak A, Taşer Ö. Comparison of the outcomes of isolated anterior cruciate ligament reconstruction and combined anterolateral ligament suture tape augmentation and anterior cruciate ligament reconstruction. *Jt Dis Relat Surg* 2021;32(1):129-36
- McGinty BJ. *Operative Arthroscopy*. Third Edition: Knee Arthroscopy. Philadelphia, Lippincott 2003;456-567.
- Shelbourne KD, Gray T, Haro M. Incidence of subsequent injury to either knee within 5 years after anterior cruciate ligament reconstruction with patellar tendon autograft. *Am J Sports Med* 2009;37:246-51.
- Borbon CA, Mouzopoulos G, Siebold R. Why perform an ACL augmentation? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012;20(2): 245–51.
- Arnoczki SP, Tavin GB, Marshall JL. Anterior cruciate replacement using patellar tendon. An evaluation of graft revascularization in the dog. *Am J Bone Joint Surg* 1982;64: 217–24.
- Ochi M, Isawa J, Uchio Y, Adachi N, Sumen Y. The regeneration of sensory neurons in the reconstruction of the anterior cruciate ligament. *Br J Bone Joint Surg* 1999;81: 902–6.
- Lee BI, Kwon SW, Kim JB, Choi HS, Min KD. Comparison of clinical results according to amount of preserved remnant in arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction using quadrupled hamstring graft. *Arthroscopy* 2008;24: 560-8.
- Papalia R, Franceschi F, Vasta S, Di Martino A, Maffulli N, Denaro V. Sparing the anterior cruciate ligament remnant: Is it worth the hassle? *Br Med Bull* 2012;104: 91-111.
- Dhillon MS, Bali K, Vasistha RK. Immunohistological evaluation of proprioceptive potential of the residual stump of injured anterior cruciate ligaments (ACL). *Int Orthop* 2010;34: 737-41.
- Lee BI, Min KD, Choi HS, Kwon SW, Chun DI, Yun ES. Immunohistochemical study of mechanoreceptors in the tibial remnant of the ruptured anterior cruciate ligament in human knees. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009;17:1095-101.
- Schultz R A, Miller D C, Kerr C S, Micheli L. Mechanoreceptors in human cruciate ligaments: a histologic study. *J Bone Joint Surg (Am)* 1984; 66 (7):1072-76.
- Denti M, Monteleone M, Berardi A, Panni A S. Anterior cruciate ligament mechanoreceptors. *Clin Orthop* 1994;308:29-32.
- Adachi N, Ochi M, Uchio Y, Iwasa J, Ryoko K, Kuriwaka M. Mechanoreceptors in the anterior cruciate ligament contribute to the joint position sense. *Acta Orthop Scand* 2002;73:330-4.
- Crain EH, Fithian DC, Paxton EW, Luetzow WF. Variation in anterior cruciate ligament scar pattern: does the scar pattern affect anterior laxity in anterior cruciate ligament-deficient knees? *Arthroscopy* 2005;21:19-24.
- Panisset JC, Duraffour H, Vasconcelos W, Colombet P, Javois C, Potel JF. Clinical, radiological and arthroscopic analysis of the ACL tear. A prospective study of 418 cases. *Rev Chir Orthop* 2008;94(8 Suppl.):362-8.
- Liu W, Maitland ME, Bell GD. A modeling study of partial ACL injury: simulated KT 2000 tests. *J Biomech Eng* 2002;124:294-301.
- Song GY, Zhang H, Zhang J, Liu X, Chen XZ, Li Y, et al. The anterior cruciate ligament remnant: To leave it or not? *Arthroscopy* 2013;29:1253-62.
- Wu B, Zhao Z, Li S, Sun L. Preservation of remnant attachment improves graft healing in a rabbit model of anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 2013;29:1362-71.
- Wang H, Liu Z, Li Y, Peng Y, Xu W, Hu N, et al. Is Remnant Preservation in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Superior to the Standard Technique? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 11;2019:1652901.
- Nag HL, Gupta H. Anterior Cruciate Ligament Reconstruction With Preservation of Femoral Anterior Cruciate Ligament Stump. *Arthroscopy Techniques* 2014;3(5):575-7.
- Kaseta MK, DeFrate LE, Charnock BL, Sullivan RT, Garrett WE. Reconstruction technique affects femoral tunnel placement during ACL reconstruction. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1467-74.
- Naraoka T, Kimura Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Ishibashi Y. Is Remnant Preservation Truly Beneficial to Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Healing? *Am J Sports Med* 2017;45(5):1049-58.
- Andonovski A, Topuzovska S, Samardziski M, Bozinovski Z, Andonovska B, Temelkovski Z. The Influence of Anterior Cruciate Ligament Remnant on Postoperative Clinical Results in Patients with Remnant Preserving Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Maced J Med Sci* 2017;5(5):624-9.
- Löcherbach C, Zayni R, Chambat P, Sonnery-Cottet B. Biologically enhanced ACL reconstruction. *Orthop Traumatol Surg Res* 2010;96:810-5.
- Bali K, Dhillon MS, Vasistha RK, Kakkar N, Chana R, Prabhakar S. Efficacy of immunohistological methods in detecting functionally viable mechanoreceptors in the remnant stumps of injured anterior cruciate ligaments and its clinical importance. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012;20:75-80.
- Wittstein J, Kaseta M, Sullivan R, Garrett WE. Incidence of the Remnant Femoral Attachment of the Ruptured ACL. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:2691-4.
- Hantes ME, Dailiana Z, Zachos VC, Varitimidis SE. Anterior cruciate ligament reconstruction using the Bio-TransFix femoral fixation device and anteromedial portal technique. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006;14:497-501.
- Amis AA, Jakob RP. Principles for placing the tibial tunnel and avoiding roof impingement during reconstruction of a torn anterior cruciate ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1994;2:138-46.
- Demirağ B, Ermutlu C, Aydemir F, Durak K. A comparison of clinical outcome of augmentation and standard reconstruction techniques for partial anterior cruciate ligament tears. *Jt Dis Relat Surg* 2012;23(3):140-4.
- Zhang Q, Zhang S, Cao X, Liu L, Liu Y, Li R. The effect of remnant preservation on tibial tunnel enlargement in ACL reconstruction with hamstring autograft: a prospective randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014;22(1):166-73.

Endovasküler Tedavi Uygulanmış Subaraknoid Kanama Hastalığı ile Vitamin D Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Investigation of the Relationship Between Endovascularly Treated Subarachnoid Hemorrhage Disease and Vitamin D Levels

Sedat YAŞIN¹ , Halil AY¹ 

¹Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Beyin damar hastalıklarının nadir görülen grubunu oluşturan subaraknoid kanama, mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Tedavi ve takip süreci oldukça zordur. Tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Klinik gidişata etki eden parametreler bu hastalıkta hep bir merak konusu olmuştur. Bu yazıda bizim amacımız; Vitamin-D seviyelerinin nörolojik yoğun bakım ünitesinde takip edilen subaraknoid kanamalı hastaların klinik gidişatları üzerine etkisini araştırmak oldu.

Materyal ve metod: Ekim 2019-Ekim 2021 tarihleri arasında subaraknoid kanama ile hastanemiz acil servisine başvuran 45 hasta retrospektif olarak taranmıştır. Bu hastaların klinik, laboratuvar ve detaylı anjio raporları hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Bulgular: Olgular D vitamini 20ng/ml den düşük olanlar ve bu değerden daha yüksek olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Tüm olguların 23'ünde (% 51) Vit-D düzeyleri 20 ng/ml'den düşük saptanmış olup, 22'sinde ise (%49) Vit-D 20ng/ml'den daha yüksek olarak saptandı. Cinsiyet, Vasospazm, Hidrosefali, Epiletik nöbet, yoğun bakım yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, Glaskow koma skalası (GKS) ve exitus oranları bu iki grup arasında karşılaştırıldı. Birçoğunda istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Sonuç: Subaraknoid kanama tanılı hastalarımızda Vit-D eksikliği ve/veya yetersizliği yüksek oranda mevcuttu. Daha ileri çalışmalara gerek duymakla birlikte Vit-D seviyesi ile subaraknoid kanamalı hastaların prognozu arasında ilişki bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Subaraknoid kanama, Nörolojik yoğun bakım, Vit-D

Abstract

Background: Subarachnoid hemorrhage, which is a rare group of cerebrovascular diseases, is a disease with high mortality and morbidity. The treatment and follow-up process is quite difficult. Its treatment requires a multidisciplinary approach. The parameters affecting the clinical course have always been a matter of curiosity in this disease. Our aim in this article was to investigate the effect of vitamin-D levels on the clinical course of patients with subarachnoid hemorrhage followed in the neurological intensive care unit.

Materials and Methods: Forty five patients who applied to the emergency department of our hospital with subarachnoid hemorrhage between October 2019 and October 2021 were screened retrospectively. Clinical, laboratory and detailed angio reports of these patients were obtained from patient files.

Results: The cases were divided into two groups as those with vitamin D less than 20ng/ml and those with higher than this value. Vit-D levels were found to be lower than 20 ng/ml in 23 (51%) of all cases, and Vit-D was found to be higher than 20ng/ml in 22 (49%) cases. Gender, Vasospasm, Hydrocephalus, Epileptic seizure, length of stay in intensive care unit, duration of mechanical ventilation, Glasgow coma scale (GCS) and exitus rates were compared between these two groups, most of them were not statistically significant.

Conclusions: Our patients with a diagnosis of subarachnoid hemorrhage had a high rate of Vit-D deficiency and/or insufficiency. Although further studies are needed, no correlation was found between the Vit-D level and the prognosis of patients with subarachnoid hemorrhage.

Keywords: Subarachnoid hemorrhage, Neurological intensive care, Vit-D

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Halil AY
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı,
Gaziantep, TÜRKİYE

E-mail: ayhalil27@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 27.02.2022

Kabul tarihi / Accepted: 18.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1079834

Giriş

Subaraknoid kanama (SAK); kanın ani olarak beyin omurilik sıvısına (BOS) geçmesi durumu olup, mortalite ve morbititesi oldukça yüksek bir hastalıktır. Çoğunlukla (% 85) anevrizma denilen anormal damar balonlaşmasının rüptürü sonrasında ortaya çıkar Tedavisi endovasküler ya da cerrahi tedavidir. Cerrahi tedavi anevrizmanın kliplenmesidir. Endovasküler tedavi ise anevrizmanın koillenmesi ve/veya intrakraniyal stent uygulanmasıdır. Anevrizmanın kliplenmesi anevrizma boynunun durumuna (koil uygulanmasına uygun olup olmaması), anevrizmanın lokalizasyonuna ve klinisyenin tecrübesiyle ilişkili olarak değişiklik göstermektedir.

21. yüzyıla kadar, D vitamini (Vit-D) öncelikle kalsiyum ve kemik sağlığını düzenleme ve raşitizmi önlemedeki rolüyle tanınırdı (1). Günümüzde D vitamini eksikliği ayrıca kalp-damar ve beyin-damar hastalıklarında artan risk ve olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (2). Vit-D eksikliğinin endotelial disfonksiyon, dislipidemi ve arteriyel hipertansiyonu indüklemesi, altta yatan mekanizma olduğu düşünülmektedir (3-4). Ayrıca rat modellerinde D vitamini, azalmış iskemi ve felçten sonra nöron iyileşmesi ile de ilişkilendirilmiştir (5). Anevrizmal subaraknoid kanama (aSAK) yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili bir hastalıktır (6). Bu çalışmada amacımız yoğun bakım ünitesinde Vit-D <20 ng/ml olan subaraknoid kanamalı hastalarda mortalite, vazospazm, hidrocefali ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar dâhil birçok komplikasyonu Vit-D düzeyi >20 ng/mL olan hastalarla karşılaştırmak ve prognoza olan etkisini incelemektir.

Materyal ve Metod

Ekim 2019-Ekim 2021 tarihleri arasında subaraknoid kanama ile hasanemiz acil servisine başvuran 45 hasta retrospektif olarak taranmıştır. SAK tanısı bilinç bozukluğu ve ani gelişen baş ağrısı yakınması olan hastalara çekilen Bigisyalı Beyin Tomografisi görüntüleri incelenerek konulmuş olup, 45 hastanın tamamı Dijital Subtraksiyon Anjiyografi ünitesine alınarak endovasküler işleme alınmıştır. Bu hastaların klinik, labaratuvar ve detaylı anjio raporları hasta dosyalarından elde edilmiştir. Başvuru öncesi >600 IU D vitamini takviyesi alan hastalar, anevrizmal olamayan subaraknoid kanamalar ve hamileler çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar 2 çalışma grubuna ayrılmıştır: D vitamini eksikliği ≤ 20 ng/mL (50 nmol/L) olanlar ve D vitamini düzeyi >20 ng/mL (50 nmol/L) olanlar. Birincil amaç, aSAK hastalarında D vitamini eksikliğinin hastane mortalitesi, hidrocefali, vazospazm ve enfeksiyonlar üzerindeki etkilerini belirlemektir. Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır (Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Tarih: 18/10/2021 No:HRU/21.18.33).

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Version 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) yazılım programı kullanılarak yapılmıştır. Uygulanan analizde %95 güvenilirlik düzeyi esas alınmıştır. Verilerin normallik analizi yapılmıştır. Buna göre normal dağılımlı değişkenlerin iki grup arasındaki farkı analiz etmek için iki ba-

ğımsız değişken testi olan Independent Sample T-Testi kullanılmıştır. Normal dağılımlı olmayan değişkenlerin iki grup arasındaki farkı analiz etmek için de Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya toplam 45 hasta alınmış olup, olguların yaş ortalaması $48,93 \pm 12,90$ idi. 25'i (55,6) kadın, 20'si (%44,4) erkekti. Olgularda ki anevrizma lokalizasyonuna bakıldığında; 19'unda (%42,2) Anterior komminican arter (AKomA), 13'ünde (%28,9) orta serebral arter (OSA), 6'sında (%13,3) internal karotis arter (İKA), 1'inde (%2,2) Baziller arter, 3'ünde (%6,7) posterior komminican arter (PcomA) 1'inde (%2,2) posterior serebral arter (PSA), 1'inde (%2,2) anterior serebral arter (ASA) A2, 1'inde (%2,2) posterior inferior serebellar arter (PİSA) yerleşimi göze çarpmaktadır.

Olgular D vitamini 20ng/ml den düşük olanlar ve bu değerden daha yüksek olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Olguların 23'ünde (% 51) Vit-D 20ng/ml'den düşüktü, 22'sinde (%49) Vit-D 20ng/ml'den daha yüksekti. Vit-D<20 ng/ml olan grupta 6 hastada vasospazm vardı, Vit-D>20ng/ml olan grupta ise 10 hastada vasospazm vardı. Bu iki grup karşılaştırıldığında Vit-D >20ng/ml olan grupta vasospazm sayısı daha yüksekti ancak istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,221$). Olguların sadece birinde hidrocefali saptanmış olup, bu hastada Vit-D >20ng/dl grubundaydı. Vit-D <20ng/dl olan grupta 6 hastada exitus saptanırken, Vit-D>20 ng/dl olan grupta ise 8 hastada exitus saptandı. Bu iki grup karşılaştırıldığında; Vit-D>20ng/dl grubunda mortalite sayısı daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,530$). Vit-D <20 ng/dl olan grupta 6 hasta epileptik nöbet geçirmişti, Vit-D >20 ng/dl olan grupta ise 10 hasta epileptik nöbet geçirmişti. Bu iki grup karşılaştırıldığında Vit-D>20 ng/dl grubunda epileptik nöbet geçirme sayısı daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,221$).

Vit-D <20 ng/dl olan grupta yoğun bakım yatış süresi ortalama $8,08 \pm 4,87$ olup median değeri 7,00 (1,00-17,00) idi. Vit-D >20 ng/dl olan grupta ise yoğun bakım yatış süresi ortalama $12,59 \pm 7,43$ olup median değeri 13,00 (3,00-33,00) idi. Bu iki grup karşılaştırıldığında Vit-D>20 ng/dl grubunda yoğun bakım yatış süresi daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,022$). Vit-D<20 ng/dl olan grupta mekanik ventilasyon süresi ortalama $4,17 \pm 5,70$ olup median değeri 0,00 (0,00-16,00) idi. Vit-D >20 ng/dl olan grupta ise mekanik ventilasyon süresi ortalama $8,04 \pm 6,77$ olup median değeri 8,00 (0,00-22,00) idi. Bu iki grup karşılaştırıldığında Vit-D>20 ng/dl grubunda mekanik ventilasyon süresi daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,045$). Vit-D<20 ng/dl olan grupta başlangıç Glaskow koma skalası (GKS) ortalaması $11,08 \pm 3,59$ idi. Vit-D >20 ng/dl olan grupta ise GKS ortalaması $10,09 \pm 3,63$ idi. Bu iki grup karşılaştırıldığında Vit-D <20 ng/dl grubunda GKS daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,361$).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve klinik özellikleri

	Vit-D <20 ng/dl	Vit-D >20 ng/dl	Anlamlılık (p)
Yaş	53,00±13,04	44,68±11,56	0,069
Cinsiyet (n)	16 K, 7E	9K, 13E	0,062
Vasospazm (n)	6 (%26,1)	10 (%45,5)	0,221
Epileptik Nöbet (n)	6 (%26,1)	10 (%45,5)	0,221
Exitus	6 (%26,1)	8 (%36,4)	0,530
Yoğun bakım yatış süresi (median)	7,00 (1,00-17,00)	13,00 (3,00-33,00)	0,022
Mekanik ventilasyon süresi (median)	0,00 (0,00-16,00)	8,00 (0,00-22,00)	0,045
GKS	11,08±3,59	13,00 (3,00-33,00)	0,361

Tartışma

Günümüzde Vit-D düzeyinin <20 ng/ml seviyelerinin kemik sağlığını devam ettirmede yetersiz olduğu ve bu değerinin Vit-D eksikliği tanısında diagnostik olduğu belirtilmiştir (7). Buradan hareketle yaptığımız bu retrospektif çalışmada D vitamini eksikliği (20ng/ml'den düşük) saptanan subaraknoid kanamalı hastalarda Vit-D eksikliğinin sonuçlara etkisini araştırdık.

Vit-D eksikliği ile kalp-damar hastalıkları da dâhil birçok kronik hastalığın varlığı ve risk faktörleri arasında açık bir ilişki gösterilmiştir. Dikkat çeken örnekler arasında Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesine ek olarak, geniş kapsamlı, Avrupa merkezli kohort çalışmaları yer almaktadır. Kafa karıştırıcı tüm faktörlerin dikkatle uyarlanmasına rağmen, Vit-D seviyeleri ile hipertansiyon, insülin direnci, tip 2 diabetes mellitus ve dislipidemi arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Vit-D eksikliğinin kalp-damar hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olduğuna ek olarak, bu eksikliğin mortalite ve morbiditede etkin bir rolü olduğu gösterilmiştir (8).

Vit-D eksikliğinin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu ve Vit-D reseptör aktivasyonunun, oksidatif hasarın azalması ve vasküler gevşeme ile sonuçlanabileceği bulunmuştur (9). Bu mekanizmanın subaraknoid kanamalı hastalarda gerçekleşebilen serebral vazospazmın olası bir sebebi olabileceği düşünülmektedir. Ancak bizim çalışmamızda Vit-D düzeyi 20 ng/ml'den yüksek olgularda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da vazospazm oranlarının yüksek çıkması (Vit-D seviyesi düşük hastalara göre), vazospazm gelişiminde Vit-D seviyesinin doğrudan rolünün olmadığını düşündürmektedir. Vazospazmın nasıl oluştuğunun kesin mekanizması hala belirsizliğini korumaktadır. Şüphelenilen mekanizmalar; subaraknoid boşluğa salınan kan ürünleri ve hemoglobinin, nitrik oksidi temizleyerek endotelin düzeylerini artırır, sonrasında kalsiyum kanallarının doğrudan aktivasyonu yoluyla oksidatif stresi ve düz kas hücrelerinde serbest radikal hasarını tetikleyerek potansiyel olarak damar daralmasını başlatılır. Tüm bunlar olurken anjiyogenez, inflamasyon ve hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesini içeren ilgili genlerin upregülasyonu sonucu olur (10-12). Vit-Deksikliği ile mekanik ventilasyon süresinde artış ilişkilendirilmiştir (13). Ancak bizim çalışmamızda mekanik ventilasyon süresini Vit-D düzeyi 20 ng/ml'den yüksek olgularda, 20 ng/ml'den düşük Vit-D düzeyi subaraknoid kanamalı hastalara göre daha uzun saptadık. Öte yandan

yoğun bakım yatış süreleri her iki grup için karşılaştırıldığında benzer olarak Vit-D düzeyi 20 ng/ml'den yüksek olgularda daha uzun olarak saptandı ve bu iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,022). Ayrıca çalışmamızda mekanik ventilasyon süresi ile korele bir şekilde yoğun bakım yatış süresini de Vit-D düzeyi 20 ng/ml'den yüksek olgularda, 20 ng/ml'den düşük Vit-D düzeyi olan subaraknoid kanama hastalarına göre daha uzun saptanmıştır. Anevrizmal subaraknoid kanamalı hastalarda gerek uzun mekanik ventilasyon süreleri gerekse de yoğun bakım yatış süreleri Vit-D yetersizliği yada uygun değer düzeyinden ziyade bağımsız risk faktörlerine bağlı olabilir.

Sonuç olarak; subaraknoid kanama tanılı hastalarımızda Vit-D eksikliği ve/veya yetersizliği her ne kadar çalışmaya alınan hastaların % 51'inde saptanmış olsa da, bu durumun hastalığın prognozuna ve de gelişebilecek komplikasyonlara bir etkisinin olmadığı görülmektedir. Bu konu ile ilgili daha ileri çalışmaların literatüre katkı sağlayacağı şüphesizdir.

Etik Onam: Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır (Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Tarih: 18/10/2021 No:HRU/21.18.33).

Yazar Katkıları:

Konsept: H.A.

Literatür Tarama: S.Y.

Tasarım: S.Y.

Veri toplama: S.Y.

Analiz ve yorum: H.A.

Makale yazımı: H.A., S.Y.

Eleştirel incelenmesi: H.A.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yok

Kaynaklar

1. Chibuzor MT, Graham-Kalio D, Osaji JO, Meremikwu . Martin M .Vitamin D, calcium or a combination of vitamin D and calcium for the treatment of nutritional rickets in children. Cochrane Database Syst Rev 2020; 4: CD012581.
2. Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. Am J Med Sci 2009; 338: 40-44.
3. Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, Seppänen R, Tapio P, Tapani R et al . Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. NutrMetabCardiovasc Dis 2005;15:188-197.

4. Sun Q, Pan A, Hu FB, Manson J, Rexrode K. 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Stroke: A Prospective Study and Meta-analysis. *Stroke* 2012; 43(6):1470-1477.
5. Balden R, Selvamani A, Sohrabji F. Vitamin D deficiency exacerbates experimental stroke injury and dysregulates ischemia-induced inflammation in adult rats. *Endocrinology* 2012;153:2420-2435.
6. Sander-Connolly E, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derydeyn C, Dion J, Higashida R et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:1711-1737.
7. Al Mheid I, Quyyumi AA. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Controversy Unresolved. *J Am Coll Cardiol* 2017;4;70(1):89-100.
8. Al Mheid I, Patel RS, Tangpricha, Quyyumi A. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *Eur Heart J* 2013; 34(48):3691-3698
9. Dalan R, Liewa H, Alvin Tan WK, Chew DEK, Leow MKS. Vitamin D and the endothelium: basic, translational and clinical research updates. *IJC MetabEndocr*2014;4.4-17.
10. Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2006;28(4):399-414.
11. Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, Vajkoczy P, Macdonald R, Nishizawa S et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res* 2009;31(2):151-158.
12. Vikman P, Beg S, Khurana TS, Hansen-Schwartz J, Edvinsson L. Gene expression and molecular changes in cerebral arteries following subarachnoid hemorrhage in the rat. *J Neurosurg* 2006;105(3):438-444.
13. Quraishi SA, McCarthy C, Blum L, Cobb JP, Camargo Jr CA. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels at Initiation of Care and Duration of Mechanical Ventilation in Critically Ill Surgical Patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2016;40(2):273-278.

Evaluation of Skull Morphometry in Computed Tomography Images and Calculation of the Cephalic Index

Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinde Kafatası Morfometrisinin Değerlendirilmesi ve Sefalik İndeks'in Hesaplanması

Sinan BAKIRCI¹ , Serkan ÖNER² 

¹Izmir Katip Celebi University, School of Medicine, Department of Anatomy, Izmir, TÜRKİYE

²Izmir Bakırçay University, School of Medicine, Department of Radiology, Izmir, TÜRKİYE

Abstract

Background: The percentage distribution of skull types varies considerably between societies. Skull typing is done according to cephalic index calculation. The aim of this study is to calculate the cephalic index by making cephalometric measurements on CT images obtained from people living in our geography, and also to reveal the percentage ratios of skull types and the difference between genders.

Materials and Methods: The study was carried out on computerized tomography images obtained retrospectively of 80 healthy young adults aged 20-40 years. Measurements were made in the sagittal and coronal planes.

Results: The mean values of skull length (mm), skull width (mm), and cephalic index were 182.09±6.67, 146.60±6.30, and 80.59±4.26% in males, respectively; 173.45±6.98, 140.41±6.53 and 81.07±4.48% in females. Skull length and width were higher in males than females, and the difference was statistically significant ($p<0.05$). Skull type percentages in males 10% dolichocephalic, 37.5% mesocephalic, 37.5% brachycephalic, and 15% hyperbrachycephalic; it was found as 7.5% dolichocephalic, 42.5% mesocephalic, 27.5% brachycephalic, and 22.5% hyperbrachycephalic in women. The difference between the genders in terms of the cephalic index was not significant ($p>0.05$). The cephalic index was moderately negatively correlated with skull length and moderately positively correlated with skull width.

Conclusions: We believe that the data of our study will be useful for anatomists, anthropologists, archaeologists, forensic medicine specialists, and head surgeons. It will also be important in terms of devices and tools developed for external use for the head and face region.

Key Words: Skull types, Dolichocephaly, Brachycephaly, Mesocephaly, Cephalic index, Morphometry, Anthropometry, Cephalometry

Öz.

Amaç: Kafatası tiplerinin yüzdesel dağılımı, toplumlar arasında önemli derecede farklılık gösterir. Kafatası tiplendirilmesi sefalik indeks hesaplamasına göre yapılır. Bu çalışmanın amacı coğrafyamızda yaşayan insanlardan elde edilen BT görüntüleri üzerinde sefalometrik ölçümler yaparak sefalik indeksi hesaplamak, ayrıca kafatası tiplerinin yüzdesel oranlarını ve cinsiyetler arasındaki farkı ortaya koymaktır.

Materyal ve Metod: Çalışma, sağlıklı 20-40 yaş aralığında 80 genç erişkine ait, retrospektif olarak elde edilen bilgisayarlı tomografi görüntüleri üzerinde gerçekleştirildi. Ölçümler sagittal ve koronal düzlemde yapıldı.

Bulgular: Kafatası uzunluğu (mm), kafatası genişliği (mm) ve sefalik indeks ortalama değerleri, sırasıyla, erkeklerde 182,09±6,67, 146,60±6,30 ve %80,59±4,26; kadınlarda 173,45±6,98, 140,41±6,53 ve %81,07±4,48 bulundu. Kafatası uzunluğu ve genişliği erkeklerde kadınlara göre daha fazlaydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Kafatası tipi yüzdeleri erkeklerde %10 dolichocephalic, %37,5 mesocephalic, %37,5 brachycephalic, %15 hyperbrachycephalic; kadınlarda %7,5 dolichocephalic, %42,5 mesocephalic, %27,5 brachycephalic, %22,5 hyperbrachycephalic olarak bulundu. Sefalik indeks açısından cinsiyetler arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Sefalik indeks, kafatası uzunluğu ile negatif yönde orta düzeyde, kafatası genişliği ile pozitif yönde orta düzeyde korelasyona sahipti.

Sonuç: Çalışmamızın verilerinin anatomistler, antropologlar, arkeologlar, adli tıp uzmanları, baş bölgesi cerrahları için faydalı olacağı kanaatindeyiz. Ayrıca baş ve yüz bölgesi için eksternal kullanıma yönelik geliştirilen cihaz ve aygıtlar açısından da önemli olacaktır.

Anahtar kelimeler: Kafatası tipleri, Dolikosefali, Brakisefali, Mezosefali, Sefalik indeks, Morfometri, Antropometri, Sefalometri

Corresponding Author/ Sorumlu Yazar

Dr. Sinan BAKIRCI

Izmir Katip Celebi University, School of Medicine, Department of Anatomy, Izmir, TÜRKİYE

E-mail: sinan.bakirci@ikcu.edu.tr

Received / Geliş tarihi: 17.06.2022

Accepted / Kabul tarihi: 11.08.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1132256

Introduction

Human anatomy shows anthropometric differences depending on racial characteristics, gender, age, and many environmental factors. Based on these differences, race, gender, and age estimations are tried to be made for identification in the fields of forensic medicine and archeology. In the literature, it is possible to find studies on sex prediction based on the morphometric values of many anatomical structures such as the pelvis, sternum, sacrum, and coccyx (1,2,3). Skulls vary in shape, size, and volume. If the skull volume is between 1350-1450 cm³, it is considered mesocephalic, if it is under 1350 cm³, microcephalic, if it is above 1450 cm³, it is considered macrocephalic. Europeans have macrocephalic skull volume (4). Accurate gender estimation can be achieved over 90% by logistic regression using skull metric differences (5). Skulls do not show sex discrimination in children until puberty. After puberty, differences in dimensions begin to emerge (6).

There is a possibility that the cephalic index data of a society, the percentage of cranial types, and many orthopedic and orthodontic clinical materials such as glasses and earmuffs to be produced and developed for the head and face region may affect the quantitative properties such as shape, size, and quantity. The cephalic index is obtained by multiplying the ratio of the biparietal diameter to the sagittal diameter in the skull by 100. A ratio between 75-80% indicates mesocephalic, over 80% indicates brachycephalic, and below 75% indicates dolichocephalic. Apart from these, it is possible to talk about hyperbrachycephalic and hyperdolichocephalic types (4)

In anthropometry studies, the cephalic index is often obtained by manually measuring it with a sliding-type caliper on living volunteers. During these measurements, it is necessary to feel the most protruding point on the back of the skull (4). In addition, the skull can sometimes differ in the most protruding points on the sides due to the shape differences. For this reason, there is a possibility of technical errors in manual measurements made for the cephalic index calculation. Computed tomography (CT), which can show all tissues in detail, especially bone structures, has become a frequently used method in forensic medicine and anthropology such as age, gender and race estimation. Osteometric measurements made on images brought to the three-dimensional and orthogonal plane provide realistic information without being affected by orientation errors (1-3,5). The present study aimed to make cephalometric measurements on orthogonally plane CT images and to reveal the difference between genders in the Turkish population, considering that it would give reliable results and would not allow technical errors.

Materials and Methods

The study was performed on retrospectively obtained computed tomography images of 80 healthy young adults (40 females, 40 males) aged 20-40 years (mean:

30.73±6,65). Cases with skull pathology, fracture and operation history, and images with artifacts were not included in the study. All images in DICOM format were evaluated on a personal workstation (Horos Medical Image Viewer, Version 3.3, USA). The axial plane images were analyzed with two and three dimensional reconstructions (Multi Planar Reconstruction-MPR, Maximum Intensity Projection-MIP) using a standard bone window. In order to provide standardization in three dimensions; axial images were brought to the Frankfurt horizontal plane, and sagittal, axial, and coronal CT images were adjusted to be in the midline at the same time in all three images.

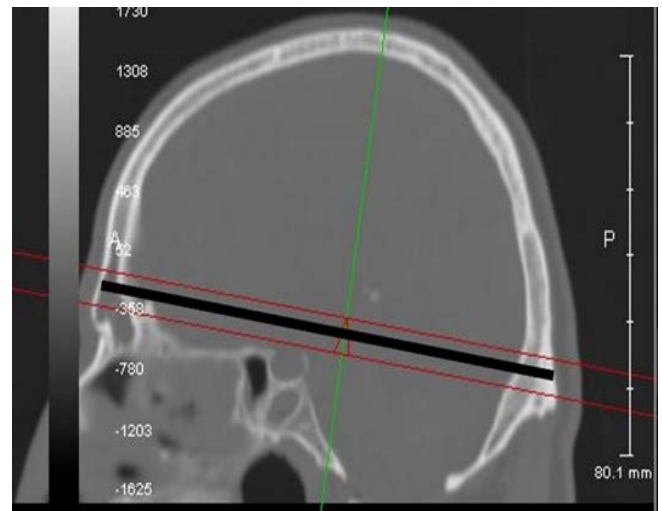


Figure 1. Measurement of skull length on sagittal CT image.

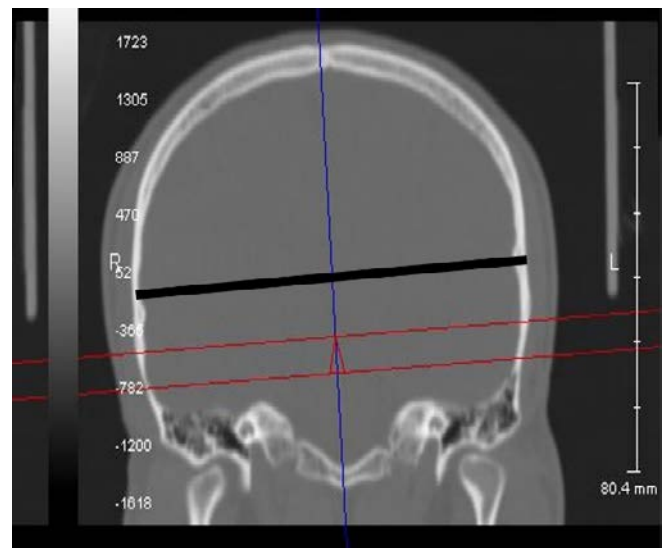


Figure 2. Measurement of skull width on coronal CT image.

Then measurements were made in the sagittal and coronal planes and recorded in millimeters. Skull length was measured from the glabella to the most posterior point of the skull (Fig. 1). The biparietal diameter was measured just above the auricle (Fig. 2).

The approval of the ethics committee of the study was given by the "Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee of

İzmir Bakırçay University Faculty of Medicine" with the decision numbered 2022-630.

Statistical analysis

Data were evaluated with IBM SPSS 26 software. Descriptive statistical values (median, minimum, maximum, standard deviation) were obtained. The distribution of the obtained data was done with the Shapiro-Wilk test. The correlation between cephalometric values and the cephalic index was examined. Differences between the sexes were made with the independent t-test.

Results

The mean values of skull length, skull width, and cephalic index were 182.09 ± 6.67 , 146.60 ± 6.30 , and $80.59 \pm 4.26\%$ in

males, respectively; 173.45 ± 6.98 , 140.41 ± 6.53 , and $81.07 \pm 4.48\%$ in females (Table 1, Figure 3). Skull length and width were greater in males than females, and the difference was statistically significant ($p < 0.05$) (Table 2). Skull type percentages in males 10% dolichocephalic, 37.5% mesocephalic 37.5%, brachycephalic, 15%, and hyperbrachycephalic. It was found as 7.5% dolichocephalic, 42.5% mesocephalic, 27.5% brachycephalic, and 22.5% hyperbrachycephalic in women (Table 3, Figure 4). The difference between the genders in terms of the cephalic index was not significant ($p > 0.05$). The cephalic index had a high negative correlation with skull length and a high positive correlation with skull width in both genders (Table 4-6).

Table 1. Descriptive statistical values

Genders		n	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Sagittal Diameter (mm)	M	40	182.0915	6.67031	1.05467
	W	40	173.4530	6.98234	1.10401
Transverse Diameter (mm)	M	40	146.5990	6.30124	0.99631
	W	40	140.4105	6.53393	1.03311
Cephalic Index (%)	M	40	80.59	4.26	0.63
	W	40	81.07	4.48	0.75

Table 2. Statistical difference between genders

	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		Sig. (2-tailed)
			Lower	Upper	
Sagittal Diameter	8.63850	1.52681	5.59885	11.67815	0.000
Transverse Diameter	6.18850	1.43525	3.33113	9.04587	0.000
Cephalic Index	-0.00478	0.00988	-0.02444	0.01488	0.630

Table 3. Skull types and percentage rates

	Men		Women	
	(n)	(%)	(n)	(%)
Dolichocephalic	4	10	3	7.50
Mesocephalic	15	37.5	17	42.50
Brachycephalic	15	37.5	11	27.50
Hyperbrachycephalic	6	15	9	22.50
Total	40	100	40	100

Table 4. Correlation analyses at the women

		Women Cranium Length	Women Cranium Widht	Women Cephalic Index
Women Cranium Length n=40	r	1	0.075	-.621**
	p		0.644	0.000
Women Cranium Widht n=40	r	0.075	1	.734**
	p	0.644		0.000
Women Cephalic Index n=40	r	-.621**	.734**	1
	p	0.000	0.000	

Table 5. Correlation analyses at the men

		Men Cranium Lenght	Men Cranium Widht	Men Cephalic Index
Men Cranium Lenght n=40	r	1	0.224	-.557**
	p		0.165	0.000
Men Cranium Widht n=40	r	0.224	1	.684**
	p	0.165		0.000
Men Cephalic Index n=40	r	-.557**	.684**	1
	p	0.000	0.000	

Table 6. Correlation analyses at the whole group.

		Total Cranium Lenght	Total Cranium Widht	Total Cephalic Index
Total Cranium Lenght n=80	r	1	.347**	-.527**
	p		0.002	0.000
Total Cranium Widht n=80	r	.347**	1	.613**
	p	0.002		0.000
Total Cephalic Index n=80	r	-.527**	.613**	1
	p	0.000	0.000	

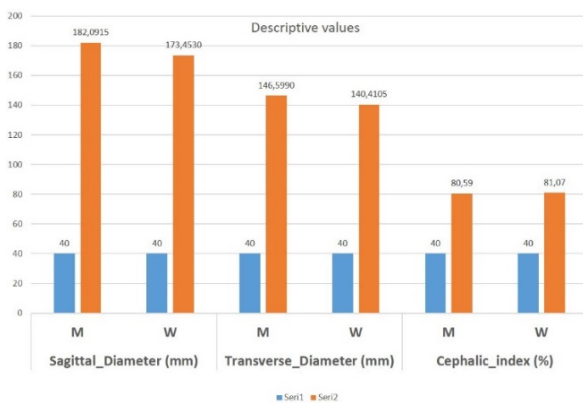


Figure 3. Cephalometric measurements by gender. M:men, W:women

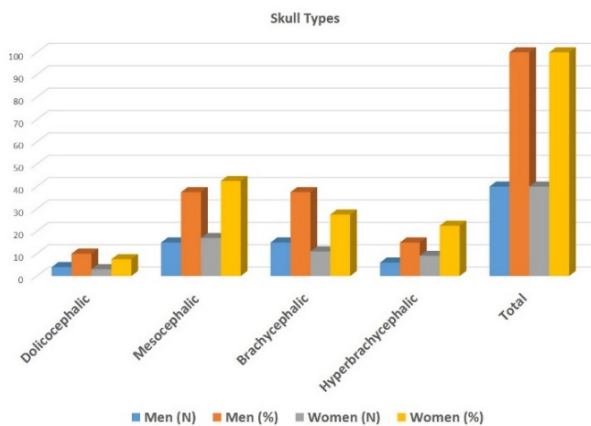


Figure 4. Number and percentage distribution of skull types by gender

Discussion

In a study carried out in Southern Odisha, India, the most common skull type in males was the mesocephalic type with 67.5%, and the dolichocephalic type was second place with 19.18%. It has been reported that the most common type in females is mesocephalic with 46.19%, brachycephalic type is the second with 31.90%, and dolichocephalic type is the third with 20% (6). There are similarities and differences between the results of this study and the results of our study. The most common head type in females was similar in both studies. However, in our study, the rate of dolichocephalic head type in women was quite low. In contrast, the hyperbrachycephalic head type is in third place. In addition, in the study of Patro et al, it was reported that there were serious differences in skull types between men and women (6). In our study, however, no significant difference was found between the genders in terms of skull types. In addition, in this study in India, the mean cephalic index values were determined as 77.28±3.22 in males and 78.38±3.77 in females (p<0.01). In our study, mean cephalic index values were found to be 80.59±4.26% in males and 81.07±4.48% in females. These mean values are higher than the values obtained from the study was carry out in South Odisha, and the difference between male and female genders is not significant according to the data of our study. In a study by Yagain et al. in medical students (66 males and 36 females), the cephalic index was found to be 77.92±5.2 in males. The most common skull types in males are brachycephalic (33%) and dolichocephalic (33%) types. Interestingly, the rate of dolichocephalic type is quite high

when compared to our study. This result shows an important difference between the two societies. In the same study, the cephalic index was reported as 80.85 ± 7.71 in women and the most common skull type was reported to be brachycephalic (33%). It has been reported that the least common type in women is the mesocephalic type with 9%. In our study, the incidence of the mesocephalic skull (42.5%) in women was much higher than the results of this study in India (7).

In a study carried out in Nigeria, the cephalic index was reported as 73.68 ± 6.53 in men and 72.24 ± 5.60 in women. The most common skull type was reported as the dolichocephalic type (66.82%). It is not possible to compare the data of this study, which seems quite different, with our study. Because this study in Nigeria was carried out on individuals aged 2-18 years. Childhood outcomes likely influenced the results of the study (8). Our study was carried out on individuals between the ages of 20-40.

In a study carried out on CT images in healthy children (0-3 years) in Poland, the mean cephalic index values were found to be 80.54 ± 7.20 in girls and 82.22 ± 6.87 in boys. They reported that the most common head type is mesocephalic (approximately 35%). The cephalic index mean values in the aforementioned study are close to the mean values of our study. Differently, the dominant head type in our study was the brachycephalic type (9). However, our study was carried out in the adult age group.

In a study by Zagga et al. in healthy children (0-36 months), the mean cephalic index value was found to be 79.49 ± 3.42 . The most common skull type was reported as mesocephalic (31.90%) in boys and as brachycephalic (26.19%) in girls (10). The cephalic index and skull types in these children will likely change gradually with age.

In a study carried out by Hossain et al. university students in Japan with males, they examined the effect of 6 anthropometric measurements in the head and face region on the cephalic index. They reported that the skull type with the smallest mean values of bifrontal width and bizygomatic width was dolichocephalic skulls, and that these width values increased in mesocephalic and brachycephalic head types. However, the same cannot be said for the width of the face. In addition, in this study, it is not possible to make a proportional comparison between the two studies in terms of skull types, since the boundaries of skull types according to the cephalic index are different from our study (11).

Mandal et al. reported that the most common skull type in boys (53.9%) was hyperbrachycephalic in a study carried out on preschool students (3-6 years). However, the most interesting result of this study is that the cephalic index gradually decreases from the age of 2 to the age of 6 years. The incidence of hyperbrachycephalic skull in boys decreased from 86.8% to 83.3%, and in girls from 87.8% to 80.5%. Therefore, although the percentage of hyperbrachycephalic head type is seen very high in boys, this rate is actually 2.7% in the 6-year-old group (12).

In a study carried out on Turkmen men (17-20 years old) in

Northern Iran, it was reported that the most common skull type was brachiocephalic (50%), the least common type was dolichocephalic (8.1%). These rates are quite different from the percentage rates obtained in our study. In our study, mesocephalic and brachycephalic head types were seen at the same rate in males (both 37.5%). Since women were not included in this study carried out in Iran, it was not possible to compare our results with their results (13). Olcay et al, in a historical review published, mentioned the existence of studies reporting that the rate of brachycephalic skull type is over 70% in our society (14). In our study, mesocephalic skull types in women and both mesocephalic and brachycephalic skull types in men are dominant. This shows that the cephalic index values of societies change over time due to many geographical and sociological multifactorial events. In addition, the measurement method differences between studies, the use of CT images in our study, may be another reason for the difference between the results.

Conclusion

We believe that the data of our study will be useful for anatomists, anthropologists, archaeologists and forensic medicine specialists. In addition, the skull type percentile rates of societies that have changed over the decades may be important in terms of devices and tools that are planned to be developed for external use in the head and face region.

Ethical Approval: The approval of the ethics committee of the study was given by the "Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee of İzmir Bakırçay University Faculty of Medicine" with the decision numbered 2022-630.

Author Contributions:

Concept: S.B, S.Ö.

Literature Review: S.B, S.Ö.

Design : S.B, S.Ö.

Data acquisition: S.Ö.

Analysis and interpretation: S.B.

Writing manuscript: S.B.

Critical revision of manuscript: S.B, S.Ö.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no competing interest.

Financial Disclosure: The authors declare that they have not received any financial support for the research and writing process.

References

1. Secgin Y, Oner Z, Turan MK, Oner S. Gender prediction with parameters obtained from pelvis computed tomography images and decision tree algorithm. *Medicine Science International Medical Journal*. 2021;10(2):356-361.
2. Oner Z, Turan MK, Oner S, Secgin Y, Sahin B. Sex estimation using sternum part lengths by means of artificial neural networks. *Forensic science international*. 2019;301: 6-11.
3. Bakıcı RS, Oner Z, Oner S. The analysis of sacrum and coccyx length measured with computerized tomography images depending on sex. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*. 2021; 11(1): 1-13.

4. Henry Gray. Anatomy of the Human Body. 1918. Great Books Online <https://www.bartleby.com/107/47.html#note51>.
5. Toy S, Secgin Y, Oner Z, Turan MK, Oner S, Senol D. A study on sex estimation by using machine learning algorithms with parameters obtained from computerized tomography images of the cranium. *Scientific Reports*. 2022; 12(1), 1-11.
6. Patro S, Sahu R, Rath S. Study of cephalic index in Southern Odisha population. *IOSR J Dent Med Sci*. 2014;13(1):41-44.
7. Yagain VK, Pai SR, Kalthur SG, Chethan P, Hemalatha I. Study of cephalic index in Indian students. *Int J Morphol*. 2012; 30(1): 125-9.
8. Eroje MA, Fawehinmi HB, Jaja BN, Yaakor L. Cephalic index of Ogbia tribe of Bayesla state. *Int J Morphol*. 2010; 28(2): 389-392.
9. Likus W, Bajor G, Gruszczyńska K, Baron J, Markowski J, Machnikowska-Sokołowska M, Lepich T. Cephalic index in the first three years of life: study of children with normal brain development based on computed tomography. *The Scientific World Journal*, 2014.
10. Zagga AD, Oon A H. Cranial measurements and pattern of head shapes in children (0-36 months) from Sokoto, Nigeria. *Cukurova Medical Journal*. 2018;43(4):908-914.
11. Hossain MG, Saw A, Alam R, Ohtsuki F, Kamarul T. Multiple regression analysis of anthropometric measurements influencing the cephalic index of male Japanese university students. *Singapore Med J*. 2013;54(9):516-520.
12. Mandal GC, Acharya A, Bose K. Relationship of Cephalic Index with some anthropometric variables. *Human Biology Review* 2016;5(3):296-308.
13. Gosalipour MJ, Jahanshahi M, Haidari K. Morphological evaluation of head in Turkman males in Gorgan-North of Iran. *International Journal of Morphology*, 2007;25(1):99-102.
14. Neyzi O, Saka HN, Kurtoğlu S. Anthropometric studies on the Turkish population-a historical review. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 2013;5(1): 1.

Exchange Transfusion in Indirect Hyperbilirubinemia: A Single Center Experience

İndirekt Hiperbilirubinemide Exchange Transfüzyon Uygulanması: Tek Merkez Deneyimi

İbrahim DEGER¹ , Seçkin İLTER² 

¹Dicle University School of Medicine, Department of Pediatric, Division of Neonatology, Diyarbakir, TÜRKİYE

²Ergani Devlet Hastanesi, Department of Pediatric, Diyarbakir, TÜRKİYE

Abstract

Background: Hyperbilirubinemia is a common clinical condition in newborn infants, and bilirubin encephalopathy remains an important health problem today. Decreased bilirubin anxiety and inadequate etiological evaluations lead to serious problems such as kernicterus. In this study, the development of bilirubin encephalopathy and its etiological causes were evaluated in patients who received exchange transfusion due to indirect hyperbilirubinemia for a period of one year.

Materials and Methods: Newborns admitted to the Neonatology clinic between September 2020 and August 2021 due to indirect hyperbilirubinemia and undergoing exchange transfusion were analyzed retrospectively. Demographic data, laboratory parameters, and incidence of complications related to exchange transfusion were investigated.

Results: A total of 62 infants, 61.3%(38) male and 38.7%(24) female, were included in the study. 53.2%(33) of the cases were delivered by cesarean section. Mean gestational age was 38(36-41) weeks and mean birth weight was 3063±478 grams. The median age at presentation was found to be 5 (1-22) days. In the etiological evaluation of the cases, 27.4%(44) Rh incompatibility, 50%(31) ABO incompatibility, 46.8%(29) Subgroup incompatibility were observed. More than one discrepancy was detected in 33.8%(21) of the cases. Glucose 6 phosphate dehydrogenase enzyme deficiency was detected in 21% (13) of the cases. No etiological cause was found in 4.8%(3) of the cases.

Conclusions: Indirect hyperbilirubinemia and related bilirubin encephalopathy still remain a serious problem and therefore exchange transfusion may be required. In order to reduce serious morbidity and even mortality due to indirect hyperbilirubinemia, bilirubin monitoring should be done closely and risky babies should be determined in advance with etiological evaluations.

Key Words: Bilirubin encephalopathy, Exchange transfusion, Indirect Hyperbilirubinemia

Öz.

Amaç: Hiperbilirubinemi yenidoğan bebeklerde sık görülen bir klinik durumdur ve bilirubin ensefalopatisi günümüzde hala önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bilirubin endişesinin azalması ve etyolojik değerlendirmelerin yeterince yapılamaması kernicterus gibi ciddi sorunlara yol açmaktadır. Bu çalışmada, bir yıllık sürede indirekt hiperbilirubinemi nedeni ile exchange transfüzyon yapılan hastalarda, bilirubin ensefalopatisi gelişimi ve etyolojik nedenleri değerlendirilmiştir.

Materyal ve Metod: Eylül 2020-Ağustos 2021 tarihleri arasında neonatoloji kliniğine indirekt hiperbilirubinemi nedeni ile yatan ve kan değişimi uygulanan yenidoğanlar retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler, laboratuvar parametreleri, kan değişimine bağlı komplikasyonların gelişme sıklığı araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya %61.3(38)'ü erkek, %38.7(24)'si kız olmak üzere 62 bebek alındı. Olguların %53.2(33)'si sezaryen ile doğurtulmuştu. Ortalama gebelik yaşı median 38(36-41) hafta olup, doğum ağırlığı ortalama 3063±478 gram bulundu. Olguların ortalama başvuru yaşı median 5 (1-22) gün olarak bulundu. Olguların etyolojik değerlendirilmesinde %27.4(44)'ünde Rh uyumsuzluğu, %50(31)'sinde ABO uyumsuzluğu, %46.8(29)'unda Subgrup uyumsuzluklarının olduğu görüldü. Olguların %33.8(21)'inde birden fazla uyumsuzluk tespit edildi. Olguların %21(13)'inde Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği saptandı. Olguların %4.8(3)'inde etyolojik bir neden bulunamadı.

Sonuç: İndirekt hiperbilirubinemi ve buna bağlı bilirubin ensefalopatisi halen ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir ve bu nedenle de exchange transfüzyon uygulanması gerekebilmektedir. İndirekt hiperbilirubinemiye bağlı ciddi morbidite ve hatta mortalitelerin azaltılması açısından bilirubin izlemi yakından yapılmalı ve etyolojik değerlendirmeler ile riskli bebekler önceden tespit edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Bilirubin ensefalopatisi, Exchange transfüzyon, İndirekt Hiperbilirubinemi

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. İbrahim DEGER

Dicle University School of Medicine,
Department of Pediatric,
Division of Neonatology,
Diyarbakir, TÜRKİYE.

E-mail: drdeger@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 11.02.2022

Accepted / Kabul tarihi: 29.03.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1085670

Introduction

Indirect Hyperbilirubinemia (IHB) is generally within physiological limits and has a benign clinical course in the neonatal period (1,2). However, bilirubin levels rise to very high levels in some infants (1,2). When high bilirubin levels are not treated early and appropriately, they may cause irreversible brain damage and cause important neurological sequelae called bilirubin encephalopathy (2). Risk factors for severe hyperbilirubinemia; prematurity, breastfeeding, increased bilirubin in the first 24 hours of life, isoimmune hemolytic diseases (Rh, ABO, Subgroup incompatibility), immune hemolytic diseases (Glucose 6 phosphate dehydrogenase (G6PD), pyruvate kinase deficiency, etc.), galatosemia and cephal hematoma (3). Compared to developed countries, it is reported that there are 4-5 times more Exchange transfusions (ET) in our country (4). In case of high bilirubin level, early and rapid initiation of intensive phototherapy is important, but it is stated that performing blood exchange at the appropriate time prevents the development of neurotoxicity and reduces mortality and morbidity (4). However, since this procedure is an invasive procedure, serious side effects may occur (2). In order to reduce the risk of bilirubin encephalopathy and hospitalizations due to indirect hyperbilirubinemia, the American Academy of Pediatrics (AAP) recommends that health institutions should investigate the risk factors that may occur before the newborn discharge procedures, determine the rate of bilirubin increase, and establish a specific follow-up protocol in this regard (5). In our country, studies examining the risk factors that cause severe hyperbilirubinemia, possible outcomes after phototherapy and/or exchange transfusion therapy, and long-term neurodevelopmental follow-up of the cases are limited (6). In this study, it was aimed to evaluate the demographic characteristics, etiological causes, indirect hyperbilirubin levels and risk factors for the development of acute bilirubin encephalopathy in infants who underwent exchange transfusion for one year in the neonatal intensive care unit (NICU) due to indirect hyperbilirubinemia.

Materials and Methods

In this study, 250 infants who were followed up and hospitalized with the diagnosis of indirect hyperbilirubinemia in the NICU between September 2020 and August 2021 were investigated retrospectively. Out of these cases, the results of 62 cases meeting the study criteria were evaluated. The study was approved by the Dicle University medical faculty ethics committee for non interventional studies (10.11.2021/442).

Newborns with clinical neonatal jaundice who were born between 36-42 weeks of gestation, birth weight above 1500 g, who underwent ET, and who were between 0-28 days after birth were included in the study. Babies with multiple congenital anomalies, born under 1500 g, cyanotic congenital heart disease, direct hyperbilirubinemia, and babies born before 36 weeks of gestation and after 42 weeks of gestation were excluded from the study. Babies di-

agnosed with neonatal jaundice were identified from the archive files of the cases hospitalized in the NICU during the study period. Research data about the cases were obtained from the electronic records in the archive unit of the same hospital. A standard form was created for the data of each case. The blood group, subgroups, direct Coombs test (DCT), demographic characteristics, treatment modalities, treatment durations and hospitalization durations of the babies and their mothers treated with these forms were recorded. Complete blood count, biochemical tests, DCT, maternal and infant blood groups and subgroups of all cases were evaluated. G6PD levels were taken in patients with signs of hemolysis. Rh incompatibility if the blood group of the patients whose mother is Rh negative is Rh positive, the patients whose blood group is 0 but whose baby blood group is A, B or AB are ABO incompatibility, the mother is c, e, C, E, C[^]w, Kell subgroup antigen negative, infants with positive c, e, C, E, C[^]w, Kell antigen were evaluated as subgroup incompatibility.

Direct Coombs Test ; Positive or negative status was evaluated from the blood taken into the EDTA tube by agglutination method.

Determination of Blood Group ; Blood was drawn into a tube with EDTA . After centrifuging 25 microliters of 5% erythrocyte suspension on monoclonal cards (Ortho), they were evaluated.

Complete blood count (White blood cell count, red blood cell count, platelet count, hemoglobin, hematocrit , MCV, MCHC); Made with the CELL-DYN Ruby model.

Serum bilirubin level measurement; Total serum bilirubin from venous blood samples by enzymatic method with Architect c16000 autoanalyzer device, indirect bilirubin and direct bilirubin levels were measured and recorded.

The decision to apply phototherapy and/or exchange transfusion was made on the basis of the total serum bilirubin (TSB) values accepted in the APA recommendations. Ertunç Özcan brand Baby Led Force model led phototherapy device or Novos brand Bilisphere 360 LED versatile intensive phototherapy devices were used as phototherapy devices.

Exchange transfusion process; The procedure was performed in one hour using a 3.5, 5 or 8 Fr umbilical vein catheter selected according to the umbilical vein size of the baby, a triple tap, serum set and injector, with the method of drawing blood and giving transfusion blood. The hemodynamic status, respiratory rate, peak heart rate, blood pressure, and sPO₂ levels of the patients were recorded during and after ET.

Statistical analysis

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) program version 21 was used in the statistical analysis of the data obtained from the subjects included in the study. In the evaluation of the data, descriptive statistical methods, mean and standard deviation, as well as the comparison of non-nor-

mally distributed parameters in the comparison of quantitative data were performed using Mann Whitney U test between groups, and Student's t-test was used in comparison of normally distributed parameters between groups. P<0.05 values for all tests were considered statistically significant.

Results

A total of 62 infants, 61.3%(38) of whom were male and 38.7%(24) were female, were included in the study. The rate of delivery by cesarean section/section(C/S) was 53.2%(33). Mean gestational age was 38(36- 41) weeks and mean birth weight was 3063±478 grams. The median age of the patients was 5 (1-22) days. (Table 1) Rh incompatibility was observed in 17 (27.4%) of the patients, ABO incompatibility in 31 (50%) and Subgroup incompatibility in 30 (46.8%). More than one discrepancy was detected in 21 (33.8%) of the patients. Glucose 6 phosphate dehydrogenase (G6PD) enzyme deficiency was detected in 13 (21%) of the cases, and different blood group incompatibilities were found in 10 of these patients. Isolated G6PD deficiency was detected in only 3 patients. No etiologic cause was found in 8 (12.9%) of the patients. When the mean total bilirubin values of the cases at the time of hospitalization were examined, it was found that 26.3±9.8 mg/dL and indirect bilirubin values were 24.5±9.4 mg/dL. It was found to be 26.7±10.2 mg/dL in male and 25.8±9.3 mg/dL in female, and there was no statistically significant difference between both genders (p=0.47) (Table 1). The mean serum total bilirubin value of those born by normal spontaneous vaginal delivery was 26.3±10.5 mg/dL, and the mean total bilirubin value of those born with C/S was 26.3±9.3 mg/dL, and there was no statistically significant difference between delivery method and total bilirubin levels (p=0.68) (Table 1).

Considering the etiological evaluations of all cases, it was found that ABO incompatibility was the most common (Table 2). DCT was positive in 18 (29%) of all cases. IVIG treatment was given to 8 (12.9%) of the patients with direct Coombs Test positivity and signs of hemolysis (Table 3). Considering the treatments applied to the cases, exchange transfusion was applied to all patients and phototherapy

was given. The rate of the cases who were treated with IVIG was found to be 8 (12.9%). The number of cases treated with IVIG was 13 and the most common etiology was ABO incompatibility with a rate of 46.1%.

Table 1. Comparison of the demographic characteristics

	Number n(%)	Total Bilirubin mg/ dL Mean±SD	p
Gender			
Female	24 (38.7)	25.8±9.3	0.47
Male	38 (61.3)	26.7±10.2	
Type of birth			
NSVD	29 (46.8)	26.3±10.5	0.68
C/S	33 (53.2)	26.4±9.3	
Gestational age (week) (Minimum -Maximum)	38 (36-41)		
Birth weight (grams) Mean±SD	3063.1±478		
Median age at admission (days) (Min. -Max.)	5 (1-21)		
Length of stay at the hospital (days) Mean±SD	8.4±3.4		

NSVD: Normal spontaneous vaginal delivery, C/S: Cesarean section, SD: Standard deviation

Table 2. Etiological evaluation of all cases

Etiology	n (%)
ABO incompatibility	19 (30.8)
Rh incompatibility	2 (3.2)
Subgroup incompatibility	9 (14.5)
ABO incompatibility + Rh incompatibility	1 (1.6)
ABO incompatibility + Subgroup incompatibility	6 (9.7)
Rh incompatibility + Subgroup incompatibility	8 (12.9)
ABO incompatibility + Rh incompatibility + Subgroup incompatibility	6 (9.7)
Isolated G6PD deficiency *	3 (4.8)
Other (such as urinary tract infection , Sepsis)	5 (8)
Etiology not determined	3 (4.8)
Total	62 (100)

* G6PD: Glucose 6-phosphate dehydrogenase

Table 3. DCT, IVIG administration and mean total bilirubin values in cases with blood group incompatibility

Blood group incompatibility	Number (n)	DCT positivity* n	IVIG* n	Total bilirubin±SD (mg/ dL)
ABO incompatibility (Total)	32	13	6	25.4±10.5
ABO incompatibility (Alone)	8	0	0	22.4 ±8.4
ABO incompatibility + Subgroup incompatibility	6	8	0	23.8 ± 7.8
ABO incompatibility + Rh incompatibility + Subgroup incompatibility	6	1	1	20.4 ±6.1
Rh incompatibility (Total)	17	3	0	23.4±9.5
Rh incompatibility (Alone)	2	0	0	20.8 ±1.2
Rh incompatibility + Subgroup incompatibility	8	2	0	20.4 ±8.2
Subgroup incompatibility (Total)	29	9	one	26.7±8.9
Subgroup incompatibility (Alone)	9	3	0	21.5±5.8

* DCT: Direct Coombs test. IVIG: Intravenous Immunoglobulin , SD: standard deviation.

Discussion

Acute and chronic bilirubin encephalopathy due to indirect hyperbilirubinemia still remains an important health problem. In this study, we tried to explain the characteristics, etiology and complications of patients who underwent exchange transfusion due to indirect hyperbilirubinemia in a single center within a year.

Exchange transfusion is a type of blood transfusion in which the patient's blood or its components are exchanged with other blood or blood products, and the aim is to lower the serum bilirubin level to reduce the risk of kernicterus(7). The ET technique was applied for the first time by Diamond et al.(8) in 1951 to control hyperbilirubinemia due to Rh incompatibility and to prevent kernicterus, which is a chronic bilirubin encephalopathy. In addition to reducing the level of bilirubin in exchange transfusion, it is also possible to correct anemia caused by hemolysis, to remove maternal antibodies, to remove antibody-bound erythrocytes and other toxic substances(9). Exchange transfusion is recommended in cases of lysis of erythrocytes due to hemolysis, in cases where the TSB value rises rapidly above the threshold values, in cases of severe anemia and in cases where indirect bilirubin value does not decrease despite intense phototherapy (9).

Tıraş et al.(10) found the blood exchange rate to be 6.8% and 13.3% by Narlı et al.(11) in patients followed up for indirect hyperbilirubinemia, and it was seen that the most common cause was ABO blood group incompatibility. In our study, ET was performed in 62 (18.5%) of the cases, and it was seen that the most common reason was ABO and Subgroup incompatibility.

Various complications such as sepsis and necrotizing enterocolitis are seen in patients undergoing exchange transfusion due to acute bilirubin encephalopathy. The increase in the rate of neurological sequelae after hyperbilirubinemia both impairs the patient's quality of life and imposes serious economic and social burdens on the society. There are major and minor risk factors in hyperbilirubinemia (12). The emergence of jaundice in the first 24 hours, DCT positivity, enzyme disorders such as G6PD deficiency, blood group, Rh and subgroup incompatibility, history of phototherapy and/or exchange transfusion in a previous sibling, and East Asian race are considered major risk factors (12). Advanced week of gestation, jaundice before discharge, history of jaundice in a previous sibling, maternal age over 25, and male gender are minor risk factors (12).

Neonatal hemolytic disease is a reaction formed by the antibodies formed in the mother due to blood incompatibility against the antigens in the erythrocytes of the newborn. ABO, Rh and subgroup incompatibilities can cause this(13). The incidence of indirect hyperbilirubinemia due to Rh sensitization is gradually decreasing with the widespread use of Anti-D gamma globulin, which is applied in the case of Rh antigen testing during pregnancy and if Rh-negative mother has a Rh-positive spouse. However, the rate of minor blood group incompatibility other than Rh (D) antigen such as

Kell, c, C, E, e, duffy is increasing (14).

Subgroup incompatibility should be considered in the presence of severe hemolysis with indirect hyperbilirubinemia, and/or in newborns with DCT positive and profound anemia (15). Newborns with subgroup blood group incompatibility may present with a clinical spectrum ranging from asymptomatic to severe hydrops fetalis (16).

In our study, the rate of cases with ABO incompatibility was 32 (51.6%), while those with ABO incompatibility alone were found to be 19 (30.6%). The rate of patients with Rh incompatibility is 9 (14.5%) and those with Rh incompatibility alone are 2 (3.2%). We think that this is due to the fact that obstetricians, family physicians and pediatricians are aware of this situation and that Rhogam administration and bilirubin follow-up are more serious. The rate of patients with subgroup incompatibility was 29 (46.7%) and 9 (14.5%) with subgroup incompatibility alone. The fact that subgroup incompatibility is more common than known suggests that there may be subgroup incompatibility among cases of unknown cause and that there may be a proportional increase due to the decrease in exchange transfusion due to Rh incompatibility. For this reason, subgroup incompatibility should be investigated in patients undergoing exchange transfusion.

Antibodies detected by direct Coombs test are in IgG structure. Because all of the anti-D antibodies and some of the anti-A antibodies are in the IgG structure, DCT is seen with a high rate of Rh incompatibility (17). In our study, DCT was positive in 18 (29%) of the patients hospitalized due to hyperbilirubinemia, and it was found in 13 (72%) of them with ABO incompatibility.

The most common enzyme defect in the world is G6PD enzyme deficiency (18). G6PD enzyme deficiency, which is X-linked recessively inherited, is highest in Africa, Asia, the Middle East, Latin America and the Mediterranean region and affects approximately 400 million people (5,14). In our study, 3 patients had to undergo exchange transfusion due to G6PD deficiency, and G6PD deficiency was accompanied by other incompatibilities in 10 patients. In patients presenting with hyperbilirubinemia in countries with risk for G6PD enzyme deficiency, G6PD enzyme deficiency should be investigated and bilirubin follow-up should be planned accordingly.

In some studies on IHB seen in the neonatal period, the proportion of cases without any etiologic cause varies. No cause was found in 64% of the cases in a study conducted in Canada, in 50.7% in a study conducted in Iran, and 18.4% in a multicenter study from Turkey (18-20). In our study, no cause was found in 3 (4.8%) of the cases who underwent exchange transfusion due to IHB. The reason why the rate was found to be lower than other studies was thought to be due to the fact that many tests for hyperbilirubinemia could be performed in our unit. As seen in our study, the etiology of exchange transfusion due to hyperbilirubinemia

can be clarified when extensive etiological studies are conducted for neonatal hyperbilirubinemia. Thus, undesirable adverse effects due to bilirubin encephalopathy will be reduced, and the frequency of kernicterus will decrease, both in the patient and in the next child.

Many studies have shown that male gender is a risk factor for hyperbilirubinemia, and it is among the minor risk factors by the AAP (5). In a multicenter study conducted by Erdeve et al., 53.3% of hyperbilirubinemia cases were found to be male (18). In our study, 38 (61.3%) of the cases were male, and the male/female ratio was found to be 1.58. In our study, it was shown that there was no significant relationship between exchange transfusion and gender, although it was more common in males in patients undergoing exchange transfusion ($p=0.47$).

Limitations

The most important limiting factor is that it was done in a single center and with a limited number of patients. In the continuation of the study, the fact that the patients were not evaluated clinically and neurologically was considered as another limiting factor.

Conclusion

Prevention of hyperbilirubinemia and consequent exchange transfusion is based on the identification of babies at risk and the effective use of early diagnosis and treatment methods, identifying the risk factors necessary to reduce total bilirubin levels. In neonatal hyperbilirubinemia, if early diagnosis and treatment is not performed, exchange transfusion is performed. Both brain damage due to encephalopathy and complications related to exchange transfusion have high morbidity and mortality. Today, while ABO and Rh incompatibilities, which have an important etiological place, are closely followed, other etiological conditions such as subgroup incompatibility, infections, G6PD deficiency, hypothyroidism, metabolic diseases should be kept in mind, bilirubin concerns should not be ignored, and early diagnosis and treatment should be performed. In order for this method to be applied as a standard, extensive studies with large numbers of patients are needed.

Ethical Approval: The study was approved by the Dicle University medical faculty ethics committee for non interventional studies (10.11.2021/442).

Author Contributions:

Concept: S.İ.

Literature Review: İ.D, S.İ.

Design : İ.D.

Data acquisition: İ.D, S.İ.

Analysis and interpretation: İ.D, S.İ.

Writing manuscript: İ.D, S.İ.

Critical revision of manuscript: İ.D, S.İ.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, Rubaltelli FF, Vilei MT, Vreman HJ et al. imbalance between production and conjugation of bilirubin : A fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. *Pediatrics* 2002; 110 (4): e47.
- Kliegman R, Stanton B, Geme JS, (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21rd edition. Philadelphia , PA: Elsevier; 2019.
- Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks gestation: an update with clarification. *Pediatrics* 2009; 124:1193-98.
- Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Turkish neonatology society approach, follow-up and treatment guide in neonatal jaundice. *Turkish Pediatrics Ars.* 2018; 53(1):172-9.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297-316.
- Besli GE, Metin F, Aksit MA, Saltik S. Long-term Effects of Indirect Hyperbilirubinemia on Auditory and Neurological Functions in Term Newborns _ *Civil Med J* 2020; 35:29-39.
- Kaplan M, Bromiker R, Hammerman C. Severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus: are still problems in the third millennium?. *Neonatology* 2011; 100(4):354-62.
- Diamond LK, Allen Jr FH, Thomas Jr WO. "Erythroblastosis fetalis. VII. Treatment with exchange transfusion" *New England Journal of Medicine* 1951: 244(2); 39-49.
- Campbell Wagemann S, Mena Nannig P. Severe hyperbilirubinemia in newborns, risk factors and outcomes. *Rev Chil Pediatr* 2019; 90 (3):267-74.
- Tıraş Ü, Yılmaz R, Dallar Y. Neonatal exchange transfusion: A four-year Ankara hospital experience. *Journal of ADU Faculty of Medicine* 2008; 9(2):5-10.
- Narlı N, Satar M, Özlü F, Yapıcıoğlu H, Özcan K. Etiological evaluation of infants with hyperbilirubinemia hospitalized in Çukurova University neonatal intensive care unit. *Journal of CU Faculty of Medicine* 2004; 29:51-5.
- Bhutani VK, Johnson LH, Maisels MJ, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems based approaches. *J Perinatol.* 2004; 24(10):650-62.
- Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red cell allo-immunization. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008; 13:207-14.
- K Çelik, S Aydın Koker, MT Özkul, Ö Olukman, TH Karapinar, RC Vergin, Ş Çalkavur. Impact of Minor Blood Group Incompatibility Versus ABO and Rh Blood Group Incompatibility in Newborns with Indirect Hyperbilirubinemia: A Single-Centre Clinical Experience HK. *J Paediatr.* 2019; 24:120-6.
- Singh SK, Singh SN, Kumar M, Tripathi S, Bhriguvanshi A, Tunchandra T, et al. Etiology and clinical profile of neonates with pathological unconjugated hyperbilirubinemia with special reference to Rhesus (Rh) D, C, and E incompatibilities: A tertiary care center experience. *clinical epidemiology and Global Health.* 2016;4(2): 95–100.
- Ozkaya H, Bahar A, Ozkan A, Karademir F, Gocmen I, Mete Z. ABO, RH and subgroup (Kell, c, e) incompatibilities in newborns with indirect hyperbilirubinemia. *Turk J Pediatr* 2000; 35:30-5.
- Duguid JKM. Antenatal serological testing and prevention of hemolytic disease of the newborn. *J Clin Pathol* 1997; 50:193-6.
- Erdeve O, Okul E, Olukman O, Ulubas D, Buyukkale G, Narter

- F, et al. The Turkish neonatal Jaundice Online Registry: A national root cause analysis. *ploS one*. 2018; 13(2):e0193108.
19. Zahed Pasha Y, Alizadeh-Tabari S, Zahed Pasha E, Zamani M. Etiology and therapeutic management of neonatal jaundice in Iran: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr* 2020;16:480–93.
20. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006; 175:587-90.

Şanlıurfa'da Postpartum Üriner İnkontinans Prevalansı ve Etkileyen Faktörler

The Prevalence of Postpartum Urinary Incontinence in Sanliurfa and Affecting Factors

Helin KALIR¹ , Fatma KORUK² ¹Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı , Şanlıurfa, TÜRKİYE²Harran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Çalışma, Şanlıurfa'da postpartum üriner inkontinans prevalansı ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve metod: Kesitsel tipte olan araştırmanın evrenini, Şanlıurfa merkez ilçelerinde Aile Sağlığı Merkezlerinden sağlık hizmeti alan bir yıl içinde doğum yapmış kadınlar oluşturmuştur. Örnek seçiminde küme örnekleme yöntemi kullanılmış ve çalışma toplam 300 kadın ile tamamlanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiklerden yüzde, ortalama, ortanca ve standart sapma; tek değişkenli analizlerden Ki-Kare ve Mann Whithney-U testi kullanılmıştır.

Bulgular: Kadınların %40.3'ünde postpartum üriner inkontinans (%26.3'ü stres tip üriner inkontinans, %24.7'si sıkışma tip üriner inkontinans ve %11.7'si mikst tip üriner inkontinans) olduğu belirlenmiştir. Herhangi bir eğitim kademesini tamamlamamış sadece okur yazar olan, sosyal güvencesi olmayan, yaş ortancası 28 (18-43)'den büyük olan, kendiliğinden düşük öyküsü bulunan, son doğumu 24 saatten daha uzun süren, gebelik sayısı ve normal vajinal doğum sayısı daha fazla olan, konstipasyon ve öksürük şikayeti bulunan kadınlarda postpartum üriner inkontinansın daha fazla olduğu saptanmıştır (p<0.05).

Sonuç: Çalışma sonuçlarına göre, kadınlarda postpartum üriner inkontinans düzeyinin yüksek olduğu, sosyo-demografik ve obstetrik olumsuzluklar ile abdominal basıncı artıran kronik rahatsızlıkların postpartum üriner inkontinansı artırdığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda; postpartum üriner inkontinans semptomları, alınabilecek önlemler ve tedavisine yönelik olarak kadınların sağlık personelleri tarafından bilgilendirilmesi, değerlendirilmesi, desteklenmesi için gerekli eğitim ve danışmanlıkların yapılması önerilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kadın, Üriner inkontinans, Postpartum üriner inkontinans, Şanlıurfa

Abstract

Background: The aim of study was to determine the prevalence of postpartum urinary incontinence and the affecting factors in Şanlıurfa.

Materials and Methods: The study was conducted in cross-sectional type. The population of the study consisted of women who gave birth within a year and received health services from Family Health Centers in central districts of Şanlıurfa. Cluster sampling method was used for the selection of the sample and the study was completed with 300 women. For the analysis of the data, descriptive statistics of percentage, mean and standard deviation were used together with Chi-square as a univariate analysis and Man Whitney-U test.

Results: 40.3% of women had postpartum urinary incontinence (26.3% stress urinary incontinence, 24.7% urge urinary incontinence and 11.7% mixed urinary incontinence). Postpartum urinary incontinence was found to be more common among women who had not completed any educational level and were only literate with no social security, a median age more than 28, a history of miscarriage, a labor and birth process that lasted for more than 24 hours, a number of pregnancies, a complain of constipation and cough, and higher normal vaginal deliveries (p<0.05).

Conclusions: According to the results of the study, it was found that the postpartum urinary incontinence level was high in the women, and socio-demographic, obstetric problems and chronic diseases that increase abdominal pressure led to higher rates of postpartum urinary incontinence. In line with these results, it is suggested to provide necessary training and counseling by health staff to inform, evaluate and support women for postpartum urinary incontinence symptoms, possible precautions, and treatment.

Key Words: Women, urinary incontinence, postpartum urinary incontinence, Şanlıurfa

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Fatma KORUK

Harran Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Hemşirelik Anabilim Dalı,
Şanlıurfa, 63050, TÜRKİYE

E-mail: fgozukara18@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 18.03.2022

Kabul tarihi / Accepted: 07.08.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1089728

Giriş

Üriner inkontinans (Üİ), istem dışı idrar kaybı olarak tanımlanmaktadır. Stres, sıkışma, mikst gibi alt tiplere ayrılmaktadır (1). Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Dünya genelinde 300 milyondan fazla kadının Üİ sorunu yaşadığı tahmin edilmektedir (2). Üİ, hayati bir risk oluşturmamasına rağmen kadınların sosyal hayatlarında zorluklar meydana getiren, başka psikolojik ve fizyolojik sorunlara neden olan bir sağlık problemidir (3,4).

Kadınlarda sıklıkla yaş ilerledikçe ortaya çıkan Üİ sorunu, aynı zamanda gebelik ve postpartum dönemlerinde de görülmektedir (5). Gebelik ve doğum sırasındaki anatomik değişikliklerin, denervasyon ve travmatik yaralanmaların alt genitoüriner sistemi ve pelvik tabanı etkileyerek Üİ'ye neden olabileceği belirtilmektedir (6). Aynı zamanda, doğum eylemi sırasında pelvik tabanda bilinçli cerrahi kesiler veya kendiliğinden gelişen yırtıklar da postpartum Üİ'ye zemin hazırlamaktadır (5,7). Tüm bunların yanısıra Üİ'nin, gebelik sırasında meydana gelebilecek nöromüsküler üretral sfinkter fonksiyonundaki değişikliklerden de kaynaklanabileceği ve bu durumun postpartum dönemde de devam edebileceği belirtilmektedir (8,9). Literatürde postpartum Üİ prevalansı %6.49 ile %55 arasında bildirilmektedir (10-13).

Şanlıurfa, Türkiye'de toplam doğurganlık hızının ve kaba doğum hızının en yüksek olduğu ildir (14). Kadınların gebelik ve doğum sayısının fazla olması, bu bölgede postpartum Üİ prevalansının yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Postpartum dönemdeki kadınlarda tedavisi mümkün ve yüksek ihtimalla başarılı olan Üİ prevalansının ve etkileyen faktörlerinin belirlenmesi, bu soruna ilişkin sağlık politikalarının geliştirilebilmesi açısından önemli veri kaynakları olacaktır. Bu nedenle araştırma, Şanlıurfa'da postpartum Üİ prevalansı ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metod

Araştırmanın Tipi

Araştırma kesitsel tiptedir.

Araştırmanın Yeri

Araştırma Şanlıurfa il merkezinde yürütülmüştür.

Yürütüldüğü Tarih

Araştırmanın verileri Ocak-Şubat 2021 tarihinde toplanmış olup, araştırma Ocak 2021– Ocak 2022 tarihleri arasında Şanlıurfa İl Merkezi'nde yürütülmüştür.

Araştırmanın Evreni ve Örneklem Seçimi

Araştırmanın evrenini, Şanlıurfa merkez ilçelerinde Aile Sağlığı Merkezlerinden (ASM) sağlık hizmeti alan ve son bir yıl içinde doğum yapmış kadınlar oluşturmuştur. Örnek seçimi küme örnekleme yöntemi ile yapılmıştır. Her bir ASM bir küme olarak kabul edilmiştir. Araştırma bölgesindeki toplam küme sayısı 69'dur. Araştırma evreninin listesini elde etmek güç olduğu için; zamanı sabit tutarak ve ay içinde başvuranlarda önemli bir değişiklik olmayacağını varsayarak örnek seçimi ASM'ye başvuran kadınlardan yapılmış, iki gün boyunca ASM'ye başvuran kadınlar küme çapını oluşturmuştur.

Günde ASM'lere kaç kadının başvurduğu bilinmediği ve kaç kişinin postpartum üriner inkontinans şikayeti olduğu tahmin edilemediğinden, doğru hassasiyetle örnek büyüklüğü hesaplamak için merkez ilçelerden (Haliliye, Eyyübiye, Karaköprü) birer ASM basit rastgele yöntemle pilot yapmak üzere seçilmiştir. Pilot çalışma sonucunda; toplam küme sayısı 69, ortalama küme çapı 37.300, evren orantısı tahmin edicisi 0.446, pilotun varyansı 2.465, evren orantısı tahmin edicisinin varyansı 0.00056, tahmini tolerans sınırı 0.310, tahmini hata sınırı 0.030, alınarak küme sayısı sekiz olarak hesaplanmıştır. İlçelerdeki ASM sayısına orantılı olarak Karaköprü ilçesinden iki, Haliliye ve Eyyübiye ilçelerinden üçer ASM örneklem için basit rastgele yöntemle seçilmiştir.

Araştırmaya, Karaköprü ilçesinden 48, Haliliye ilçesinden 115 ve Eyyübiye ilçesinden 137 olmak üzere toplam 300 kadın katılmıştır.

Örnekleme dahil olma kriterleri;

- Son bir yıl içinde doğum yapmış olmak,
- Son doğumundan önce üriner inkontinans şikayeti olmamak,
- İletişim sorunu olmamak (dil sorunu, konuşma, işitme vb.),
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olmak.

Örnekleme dışlama kriteri;

- Gebe olmak,
- Herhangi bir psikolojik/ algılama sorunu olmak.

Verilerin Toplanması

Araştırmanın verileri, literatür (2,3,15-17) taranarak oluşturulan Veri Toplama Formu aracılığıyla yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak toplanmıştır. Veri Toplama Formu 37 sorudan (sosyo-demografik özelliklerine ilişkin 8 soru, gebelik ve doğum öyküsüne ilişkin 13 soru, Üİ riskini arttıran faktörlere ilişkin 12 soru ve Üİ tipine ilişkin 4 soru) oluşmaktadır.

Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmada elde edilen veriler, bilgisayar ortamında Statal Package for Social Sciences for Windows 20.0 istatistik paket programı kullanılarak araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiklerden yüzde, ortalama, ortanca ve standart sapma; tek değişkenli analizlerden Ki-Kare ve Mann Whithney-U testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95.0 güven düzeyinde analiz edilmiştir. Araştırmanın bağımlı değişkeni; postpartum Üİ durumudur. Araştırmanın bağımsız değişkenleri ise; sosyodemografik özellikler, obstetrik öykü ve Üİ'ye ilişkin özelliklerdir.

Tanımlamalar

Çoğunlukla zorlayıcı efor sarf edilirken veya batın içi basıncı arttıracak eylemler esnasında (öksürük, hapşırık vb.) bilinçsiz ortaya çıkan idrar kaçırma durumu "stres üriner inkontinansı" (SÜİ); detrüsör kasının aşırı aktivitesi ile karakterize olan, kişide aniden ve engellenemeyen biçimde ortaya çıkan miksiyon hissinin gelmesi ve idrarın kaçırıldığı durum "urge-sıkışma üriner inkontinansı" (UÜİ); zorlayıcı efor sarf edilirken veya batın içi basıncı arttıracak eylemler ile detrüsör kasın

aşırı aktivasyonuna bağlı ortaya çıkan ani miksiyon hissini kombine olarak ortaya çıkmasıyla gelişen idrar kaçırma durumu ise "mikst üriner inkontinans" (MÜİ) olarak kabul edilmiştir (15).

Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırmanın etik açıdan uygunluğu için Harran Üniversitesi Etik Kurulu'ndan (09.12.2020 tarih ve 48627 sayılı) ve uygulanabilmesi için İl Sağlık Müdürlüğü'nden (13.01.2021 tarih ve 49781372-772.99 sayılı) yazılı izin, çalışmaya katılmayı kabul eden kadınlardan ise bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Araştırmanın Sınırlılıkları ve Güçlükleri

Araştırma verisi, sözlü beyana dayalı olarak toplanmıştır. Birçok ASM'nin çok kalabalık olması, kadınların çocukları ya da bebekleri ile başvuru yapmaları görüşmeleri güçleştirmiştir.

Bulgular

Kadınların yaş ortalaması 27.44±5.6'dür. Kadınların %22.7'si herhangi bir eğitim kademesini tamamlayamamış ve %85.7'si herhangi bir işte çalışmamaktadır. Kadınların %34.7'sinin sosyal güvencesi yoktur ve %86.0'sının geliri giderinden azdır. Evde en sık kullandıkları dil Türkçe'dir (%49.3). Beden kitle indeksi (BKİ) ortalamaları 25.77±4.03'dir. Kadınların eşlerinin %50'si ilköğretimi tamamlamıştır.

Kadınların gebelik sayısı ortalaması 3.2±2.1, ilk doğum yaşı ortalaması 22±4.0, kendiliğinden düşük sayısı ortalaması 1.6±1.1, sezaryen doğum sayısı ortalaması 2.01±1.0 ve normal doğum sayısı ortalaması 2.49±1.4'dür. Kadınların %36.0'sının

kendiliğinden düşük yapma ve %0.3'ünün küretaj olma öyküsü vardır. Kadınların %99.7'si son doğumunu bir sağlık kuruluşunda yapmıştır ve son doğumda kadınların %2.3'ünün çoğul gebelik, %13.3'ünün 24 saatten uzun süren doğum eylemi, %5.7'sinin iri bebek doğurma, %1.3'ünün makat gelişli bebek doğurma, %0.7'sinin müdahaleli doğum, %42.7'sinin epizyotomi onarımı öyküsü vardır.

Kadınlarda postpartum Üİ riskini artıran faktörler incelendiğinde; kadınların %31.7'sinin konstipasyon, %0.7'sinin nörolojik hastalık, %1.0'inin geçirilmiş pelvik cerrahi, %9.7'sinin kronik hastalık, %5.0'nin ilaç kullanma, %10.0'unun sigara içme, %2.3'ünün öksürük şikayeti ve %40.7'sinin son 1 yılda geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu öyküsü vardır. Kadınların günlük sigara içme miktarı 7.7 (±6.1) adettir ve sigara içme süresi ortalaması 8.2 (±5.02) yıldır. Kadınların öksürük şikayeti süresinin ortalaması 6 aydır. Kadınlar son bir yılda ortalama 1.7 (±0.9) kez idrar yolu enfeksiyonu geçirmişlerdir. Kadınların %40.3'ünde postpartum Üİ vardır. Bu kadınların, %26.3'ünde SÜİ, %24.7'sinde UÜİ, ve %11.7'sinde MÜİ bulunmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Kadınlarda Postpartum Üriner İnkontinans Durumuna İlişkin Özelliklerin Dağılımı.

Üriner İnkontinans ve Tipi	Sayı	%
Üriner İnkontinans Yok	179	59.7
Stres Tip Üriner İnkontinans	79	26.3
Sıkışma Tip İnkontinans	74	24.7
Mikst Tip Üriner İnkontinans	35	11.7

*Üriner inkontinans tipine ilişkin sorular birden fazla yanıt verilmiştir.

Tablo 2. Kadınların Bazı Tanıtıcı Özelliklerinin Postpartum Üriner İnkontinans Görülme Durumuna Göre Dağılımı-1

Tanıtıcı Özellikler	Postpartum Üriner İnkontinans				İstatistiksel Analiz	
	Var		Yok		X ²	P
	Sayı	%	Sayı	%		
Eğitim Durumu						
Okur-yazar değil	21	39.6	32	60.4	12.76	0.012
Okur-yazar	10	66.7	5	33.3		
İlköğretim	61	41.8	85	58.2		
Ortaöğretim	23	45.1	28	54.9		
Üniversite ve üzeri	6	17.1	29	82.9		
Çalışma Durumu						
Çalışıyor	13	30.2	30	69.8	1.66	0.197
Çalışmıyor	108	42.0	149	58.0		
Meslek						
Memur	3	21.4	11	78.6	2.79	0.247
Tarım İşçisi	10	34.5	19	65.5		
Ev Hanımı	108	42.0	149	58.0		
Eşinin Eğitim Durumu						
Okur-yazar değil	9	47.4	10	52.6	3.94	0.414
Okur-yazar	5	38.5	8	61.5		
İlköğretim	64	42.7	86	57.3		
Ortaöğretim	31	41.9	43	58.1		
Üniversite ve üzeri	12	27.3	32	72.7		
Evde En Çok Konuşulan Dil						
Türkçe	58	39.2	90	60.8	1.12	0.57
Kürtçe	24	36.9	41	63.1		
Arapça	39	44.8	48	55.2		
Ekonomik Durum						
Geliri Giderinden Az	103	39.9	155	60.1	0.03	0.849
Geliri Giderine Eşit/ Fazla	18	42.9	24	57.1		
Sosyal Güvence						
Var	68	34.7	128	65.3	6.81	0.009
Yok	53	51.0	51	49.0		

Okur-yazar olan (%66.7), gelir getiren bir işte çalışmayan (%42.0), ev hanımı olan (%42.0) eşi okur- yazar olmayan (%47.4) evde en çok Arapça konuşan (%44.8), geliri giderine eşit ya da daha yüksek olan (%42.9) ve sosyal güvencesi olmayan (%51.0) kadınlarda postpartum Üİ daha fazladır. Tek değişkenli analizlerle eğitim durumu ve sosyal güvencenin postpartum Üİ üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi

saptanmıştır ($p<0.05$). Ancak, çalışma durumu, meslek, eşinin eğitim durumu, evde en çok konuşulan dil ve ekonomik durum açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 2).

Yaş ortancası yüksek kadınlarda Üİ daha fazla saptanmıştır ($p<0.05$). BKİ'nin Üİ üzerine etkisi gösterilmemiştir ($p>0.05$). (Tablo 3).

Tablo 3. Kadınların Bazı Tanıtıcı Özelliklerinin Postpartum Üriner İnkontinans Görülme Durumuna Göre Dağılımı-2

Tanıtıcı Özellikler	Postpartum Üriner İnkontinans		İstatistiksel Analiz	
	Var Ortanca (Min-Max)	Yok Ortanca (Min-Max)	M-W U	P
Yaş	28 (18-43)	26 (18-42)	9195.5	0.026
BKİ	25.39 (18.37-41.02)	25.59 (16.33-36.72)	10238.5	0.423

Kendiliğinden düşük öyküsü olan (%53.0), küretaj öyküsü olmayan (%40.5), son doğumunda; çoğul gebeliği olmayan (%40.6), doğumu 24 saatten uzun süren (%60), iri bebek doğuran (%58.8), makat gelişli bebek doğuran (%50.0), müdahaleli doğumu olan (%50.0) ve epizyotomi onarımı geçiren (%42.2) kadınlarda postpartum Üİ daha fazladır.

Tek değişkenli analizlerde, kendiliğinden düşük öyküsü olanlarda ve son doğumu 24 saatten uzun sürenlerde postpartum Üİ sıklığı daha fazla saptanmıştır ($p<0.05$). Küretaj öyküsü, son doğumda çoğul gebelik, iri bebek doğurma, makat gelişli bebek doğurma, müdahaleli doğum ve epizyotomi onarımı durumunun postpartum Üİ üzerine etkisi gösterilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Kadınların Bazı Obstetrik Özelliklerinin Postpartum Üriner İnkontinans Görülme Durumuna Göre Dağılımı-1

Obstetrik Özellikler	Postpartum Üriner İnkontinans				İstatistiksel Analiz	
	Var		Yok		X ²	P
	Sayı	%	Sayı	%		
Kendiliğinden Düşük Öyküsü					5.357	0.021
Var	53	49.1	55	50.9		
Yok	68	35.4	124	64.6		
Küretaj Öyküsü					*	1.00
Var	0	0.0	1	100.0		
Yok	121	40.5	178	59.5		
Son doğumda Çoğul Gebelik Durumu					*	0.705
Var	2	28.6	5	71.4		
Yok	119	40.6	174	59.4		
Son doğumu 24 Saatten Uzun Sürme Durumu					6.505	0.011
Var	24	60.0	16	40.0		
Yok	97	37.3	163	62.7		
Son Doğumda İri Bebek Doğurma Durumu					1.81	0.178
Var	10	58.8	7	41.2		
Yok	111	39.2	172	60.8		
Son Doğumda Makat Gelişli Bebek Doğurma Durumu					*	1.00
Var	2	50.0	2	50.0		
Yok	119	40.2	177	59.8		
Son Doğumda Müdahaleli Doğum Durumu					*	1.00
Var	1	50.0	1	50.0		
Yok	120	40.3	178	59.7		
Son Doğumda Epizyotomi Onarımı Durumu					0.199	0.656
Var	54	42.2	74	57.8		
Yok	67	39.0	105	61.0		

*Fisher Exact test yapılmıştır.

Kadınlarda gebelik sayısı ve normal doğum sayısı yüksek olanlarda postpartum Üİ daha fazla saptanmıştır ($p<0.05$). Ancak, ilk doğum yaşı ve sezaryen doğum sayısının PPÜİ üzerine etkisi gösterilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 5). Konstipasyonu olan (%50), nörolojik hastalığı olmayan (%40.6), geçirilmiş pelvik cerrahisi olan (%66.7), kronik hastalığı olan (%51.7), ilaç kullanan (%60), sigara içen (%56.7), öksürük şikayeti olan (%100) ve son bir yılda idrar yolu enfeksiyonu geçiren (%45.9) kadınlarda postpartum Üİ daha

fazladır.

Tek değişkenli analizlerde konstipasyon ve öksürük şikayeti olanlarda postpartum Üİ daha fazla saptanmıştır ($p<0.05$). Ancak, nörolojik hastalık varlığı, geçirilmiş pelvik cerrahi, kronik hastalık varlığı, ilaç kullanımı, sigara içme durumu ve son bir yılda idrar yolu enfeksiyonu geçirme durumunun PPÜİ üzerine etkisi gösterilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 5. Kadınların Bazı Obstetrik Özelliklerinin Postpartum Üriner İnkontinans Görülme Durumuna Göre Dağılımı-2

Obstetrik Özellikler	Postpartum Üriner İnkontinans		İstatistiksel Analiz	
	Var	Yok	M-W U	P
	Ortanca (Min- Max)	Ortanca (Min- Max)		
Gebelik Sayısı	3 (1-13)	3 (1-9)	8520.0	0.001
İlk Doğum Yaşı	21 (14-36)	21 (16-41)	10253.0	0.432
Normal Vajinal Doğum Sayısı	2 (0-10)	2 (0-6)	9007.0	0.011
Sezaryen Doğum Sayısı	0 (0-4)	0 (0-5)	10515.5	0.638

Tablo 6. Kadınlarda Postpartum Üriner İnkontinans Riskini Arttıran Bazı Faktörlerin Postpartum Üriner İnkontinans Görülme Durumuna Göre Dağılımı

Risk Etmenleri	Postpartum Üriner İnkontinans				İstatistiksel Analiz	
	Var		Yok		χ ²	P
	Sayı	%	Sayı	%		
Konstipasyon						
Var	50	52.6	45	47.4	8.006	0.005
Yok	71	34.6	134	65.4		
Nörolojik Hastalık Varlığı						
Var	0	0.0	2	100.0	*	0.517
Yok	121	40.6	177	59.4		
Geçirilmiş Pelvik Cerrahi						
Var	2	66.7	1	33.3	*	0.567
Yok	119	40.1	178	59.9		
Kronik Hastalık Varlığı						
Var	15	51.7	14	48.3	1.247	0.264
Yok	106	39.1	165	60.9		
İlaç Kullanımı						
Evet	9	60.0	6	40.0	1.75	0.186
Hayır	112	39.3	173	60.7		
Sigara İçme Durumu						
Evet	17	56.7	13	43.3	2.980	0.084
Hayır	104	38.5	166	61.5		
Öksürük Şikayeti						
Var	7	100.0	0	0.0		
Yok	114	38.9	179	61.1	*	0.002
Son 1 Yılda Geçirilmiş İdrar Yolu Enfeksiyonu						
Var	56	45.9	66	54.1	2.274	0.132
Yok	65	36.5	113	63.5		

*Fisher Exact test yapılmıştır.

Tartışma

Üriner inkontinans, kişinin miktarı fark etmeksizin istemsiz olarak idrarını kaçırma durumudur ve dünya genelinde daha sıklıkla kadınlarda görülmektedir (15,18,19). Kadınların gebelik ve doğum sürecine maruz kalmaları Üİ'nin postpartum dönemde sık görülmesindeki en büyük etkenlerdir (5,10,13,17,20).

Dünyada postpartum Üİ prevalansı %6.49 ile %55.0 gibi geniş bir aralıkta değişkenlik göstermektedir (10,12,13,21). Ülkemizde ise postpartum Üİ prevalansı %13.5 ile %55 arasında değişmektedir (16, 22-24). Prevalansın bu kadar farklı olmasının nedeni, postpartum Üİ tanı kriterlerinin farklı kul-

lanılması, araştırma popülasyonlarının farklılığı ve araştırma yöntemi gibi pek çok faktörden kaynaklanabilir (25). Bu çalışmada ise postpartum Üİ prevalansı %40.3 düzeyinde oldukça yüksek olarak belirlenmiştir. Çalışma popülasyonunda postpartum Üİ oranının bu denli yüksek olması, bu bölgedeki kadınların doğurganlık hızının yüksek olması ile ilişkili olabilir. Nitekim literatürde gebelik ve doğumun Üİ riskini artırdığı belirtilmektedir (20, 26). Siahkal ve ark. (2020)'ın meta analiz çalışmasına göre; doğum şekli, epizyotomi, perineal yırtık, yaş, gebelik öncesi BKİ ve neonatal doğum ağırlığı Üİ ile doğrudan ilişkili olarak bulunmuştur (27). Şanlıurfa, 2020 yılı doğum istatistiklerine göre Türkiye'de doğurganlık hızı (3.71) ve kaba doğum hızı (binde 28.3) en yüksek ildir (14). Bu verilere paralel olarak çalışmamızda, kadınların gebelik sayıları yüksektir ve gebelik sayısı ile postpartum Üİ arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ayrıca literatürde vajinal doğumun sezaryenle doğuma göre Üİ açısından daha yüksek risk faktörü olduğu belirtilmektedir (28,29). Literatürle uyumlu olarak bu çalışmada da vajinal doğum yapan kadınlarda postpartum Üİ düzeyi daha yüksektir.

Çalışmada, kadınların yaklaşık dörtte birinin herhangi bir eğitim kademesini tamamlayamadığı ve yaklaşık üçte birinin sosyal güvencesinin olmadığı; eğitim düzeyi düşük olan ve sosyal güvencesi bulunmayan kadınlarda Üİ düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Eğitim düzeyi kişinin sağlık algısında, sağlıklı yaşam davranışlarını geliştirmesinde ve kullanmasında önemli bir faktörken, sağlık güvencesinin olması sağlık hizmetlerine ulaşılabilirliğinde ve bu hizmetleri kullanım düzeylerini artırmada önemli bir faktördür. Çalışmamıza paralel olarak Ege (2008) (16) ve Baykuş'un (2016) (30) birbirinden bağımsız çalışmalarında da kadınların eğitim düzeyi arttıkça postpartum dönem Üİ oranının düştüğü belirtilmektedir.

Çalışmada kadınların yaşı arttıkça postpartum Üİ düzeyinin arttığı saptanmıştır. Literatürde, yaş ilerledikçe üretral sistem dokularındaki değişikliklere (kan damarları ve kasların hacminde azalma, bağ doku hacminin artması, mesanenin mevcut rezidüel kapasitesinin altına düşmesi, idrara çıkma miktarının artması, akımın azalması gibi) bağlı olarak üretral fonksiyonlarda bozulma olabileceği belirtilmektedir (31). Bu nedenle beklenen bir sonuçtur.

Gebelik ve doğum eyleminde meydana gelen komplikasyonların (abortus, uzamış eylem, müdahaleli doğum gibi) pelvik taban kasları ve ürogenital sistemin daha çok hasar almasına neden olarak Üİ'ye yakınlığı artırdığı belirtilmektedir (26). Bu bilgiyi destekler nitelikte, çalışmada kendiliğinden düşük öyküsü olan, son doğumunda; doğumu 24 saatten uzun süren, iri bebek doğuran, makat gelişli bebek doğuran, müdahaleli doğumu olan ve epizyotomi onarımı geçiren kadınlarda postpartum Üİ'nin daha fazla olduğu saptanmıştır. Ancak yapılan istatistiksel değerlendirmede sadece kendiliğinden düşük öyküsü ve son gebeliğinde uzamış eylem öyküsü postpartum Üİ ile ilişkili faktörler olarak belirlenmiştir. Bu sonuç örnekleme giren kadın sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Karın içi basıncı artıran her aktivitenin Üİ'ye neden olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla kronik kabızlık ve öksürük Üİ açısından önemli risk faktörleri arasındadır (32,33). Solans ve ark. (2010) (34)'nın yaptığı çalışmada kronik kabızlığı olan kadınların %26'sının postpartum dönemde Üİ'si olduğu belirtilmektedir. Kılıçlı ve Koruk'un (2018) çalışmasında ise kronik öksürüğün Üİ gelişme riskini 6.7 kat arttırdığı saptanmıştır (35). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde kronik konstipasyonu ve öksürük şikayeti olan kadınlarda postpartum Üİ düzeyi daha yüksek bulunmuştur.

Araştırmada, postpartum Üİ'si olan kadınlar literatürle (12,16,36) paralel olarak en sık SÜİ (%26.3) yaşadıklarını ifade etmişlerdir. Bu dönemlerde SÜİ'nin daha sık görülmesinin ana patolojik mekanizmalarının, doğum esnasında gelişen mesane boynu ve üretral sfinkter deformasyonları, pelvik taban kas dokusunda gelişen zedelenmeler ve perineal yaralanmaların olduğu düşünülmektedir (36,37).

Sonuç ve Öneriler

Çalışma sonuçlarına göre, kadınlarda postpartum Üİ düzeyinin yüksek olduğu, sosyo-demografik ve obstetrik olumsuzluklar ile abdominal basıncı artıran kronik rahatsızlıkların postpartum Üİ'yi artırdığı belirlenmiştir.

Bu sonuçlar doğrultusunda postpartum Üİ riskini arttıracak; sosyo-ekonomik düzeyi düşük kadınların verilecek tüm eğitimlerde riskli grup olarak kabul edilmesi, sık ve çok doğum yapan kadınların ve eşlerinin aile planlaması konusunda bilinçlendirilmesi, doğum eylemine bağlı pelvik tabanda gelişebilecek hasarlara karşı doğum öncesi perineal masaj ve kegel egzersizleri hakkında bilgilendirilmesi ve yapmaya teşvik edilmesi; ayrıca, postpartum üriner inkontinans semptomları, alınabilecek önlemler ve tedavisine yönelik, kadınların sağlık personelleri tarafından bilgilendirilmesi, değerlendirilmesi, desteklenmesi için gerekli eğitim ve danışmanlıkların yapılması önerilmiştir.

Etik onam: Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'ndan (09.12.2020 tarih ve 48627 sayılı) ve İl Sağlık Müdürlüğü'nden (13.01.2021 tarih ve 49781372-772.99 sayılı) yazılı izin, çalışmaya katılmayı kabul eden kadınlardan bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: H.K, F.K.

Literatür Tarama: H.K, F.K.

Tasarım: F.K.

Veri toplama: H.K.

Analiz ve yorum: H.K, F.K.

Makale yazımı: H.K, F.K.

Eleştirel incelenmesi: F.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir

Kaynaklar

1. Haylen BT, De Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Bergmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association/International Continence Society joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *NeuroUrol Urodyn.*

- 2010;29:4–20.
2. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int.* 2011;108:1132–9.
 3. Kocaöz S, Eroğlu K. Gebelik ve vajinal doğum sonrası dönemde stres üriner inkontinansın önlenmesinde konservatif tedavi yöntemleri ve hemşirenin rolleri. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci.* 2009;1(2): 94-102.
 4. Kaplan S, Demirci N. Üriner inkontinansda konservatif tedavi yöntemleri. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi.* 2010; 5 (13): 1-13.
 5. Siahkal SF, Iravani M, Mohaghegh Z, Sharifipour F, Zahedian M. Maternal, obstetrical and neonatal risk factors' impact on female urinary incontinence: a systematic review. *Int Urogynecol J.* 2020;31(11):2205-2224.
 6. Rogers RG, Leeman LL. Postpartum genitourinary changes. *Urol Clin N Am.* 2007;34(1):13–21.
 7. Raza-Khan F, Graziano S, Kenton K, Shott S, Brubaker L. Peripartum urinary incontinence in a racially diverse obstetrical population. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2006;17(5):525-30.
 8. Weidner AC, South MM, Sanders DB, Stinnett SS. Change in urethral sphincter neuromuscular function during pregnancy persists after delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(5):529.e521–6. 5.
 9. Pizzoferrato AC, Fauconnier A, Bader G, de Tayrac R, Fort J, Fritel X. Is prenatal urethral descent a risk factor for urinary incontinence during pregnancy and the postpartum period? *Int Urogynecol J.* 2016;27(7):1003–11.
 10. Gartland D, MacArthur C, Woolhouse H, McDonald E, Brown SJ. Frequency, severity and risk factors for urinary and faecal incontinence at 4 years postpartum: a prospective cohort. *BJOG.* 2016;123(7):1203-11.
 11. İnal C. G., Taşhan S.T., Gebelikte üriner inkontinans ve yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi,* 2020; 6(2):150-160.
 12. Diez-Itza I, Zubikarai M, Galan C, Ginto L, Saro J, Arrue M. Factors involved in the persistence of stress urinary incontinence from postpartum to 12 years after first delivery. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(6):1849-1855.
 13. Nam JY, Park EC, Cho E. Does urinary incontinence and mode of delivery affect postpartum depression? A nationwide population-based cohort study in Korea. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(2):437.
 14. Türkiye İstatistik Kurumu, Doğum İstatistikleri, 2020. Erişim yeri: <https://data.tuik.gov.tr/Kategori/GetKategori?p=Nufus-ve-Demografi-109>. Erişim tarihi: 17 Şubat 2022.
 15. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology.* 2003;61(1):37-49.
 16. Ege E, Akin B, Altuntuğ K, Benli S, Ariöz A. Prevalence of urinary incontinence in the 12-month postpartum period and related risk factors in Turkey. *Urol Int.* 2008;80(4):355-61.
 17. Ege E, Akin B, Koçoğlu D, Ariöz A. Postpartum bir yıllık dönemde üriner inkontinans sorunu yaşayan kadınlarda yaşam kalitesi. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi,* 2007;9(2): 46-56.
 18. Sampselle CM, Harlow SD, Skurnick J, Brubaker L, Bondarenko I. Urinary incontinence predictors and life impact in ethnically diverse perimenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2002;100(6):1230-8.
 19. Yip SK, Cardozo L. Psychological morbidity and female urinary incontinence. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(2):321-9.
 20. Van Brummen HJ, Bruinse HW, van der Bom JG, Heintz AP, van der Vaart CH. How do the prevalences of urogenital symptoms change during pregnancy? *Neurourol Urodyn.* 2006;25(2):135-9.
 21. Rajavuori A, Repo JP, Häkkinen A, Palonen P, Multanen J, Au-kee P. Maternal risk factors of urinary incontinence during pregnancy and postpartum: A prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2021;8(13):100-138.
 22. Özkan SA, Bilgiç D, Beji NK. Türkiye'de hemşirelik alanında üriner inkontinansla ilgili yapılan lisansüstü tezlerin incelenmesi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi,* 2019;(2), 201-210.
 23. Piriñçi S: Aydın merkezde prepartum gebelerde üriner inkontinans sıklığı, postpartum değişimi ve postpartum üriner inkontinansda pelvik taban kas eğitiminin etkinliği. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi,* 2016.
 24. Kocaöz S, Eroğlu K, Sivaslıoğlu AA. Role of pelvic floor muscle exercises in the prevention of stress urinary incontinence during pregnancy and the postpartum period. *Gynecol Obstet Invest.* 2013;75(1):34-40.
 25. Zengin N. Kadınlarda idrar kaçırma prevalansı ve risk faktörleri. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi,* 2010; 5(3): 45-60.
 26. Rortveit G, Daltveit AK, Hannestad YS, Hunskaar S. Vaginal delivery parameters and urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1268-74.
 27. Siahkal SF, Iravani M, Mohaghegh Z, Sharifipour F, Zahedian M. Maternal, obstetrical and neonatal risk factors' impact on female urinary incontinence: a systematic review. *Int Urogynecol J.* 2020;31(11):2205-2224.
 28. Xie X, Chen Y, Khan A, Long T, Li S, Xie M. Risk factors for urinary incontinence in Chinese women: A Cross-sectional survey. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2021 1;27(6):377-381.
 29. Beji NK, Ozbas A, Aslan E, Bilgic D, Erkan HA. Overview of the social impact of urinary incontinence with a focus on Turkish women. *Urol Nurs.* 2010;30(6):327-34.
 30. Baykuş N: 18 yaş üzeri kadınlarda üriner inkontinansın görülme sıklığı ve etkileyen faktörler. *Yüksek Lisans Tezi, İzmir: Şifa Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,* 2016.
 31. Carlile A, Davies I, Rigby A, Brocklehurst JC. Age changes in the human female urethra: a morphometric study. *J Urol.* 1988;139(3):532-5.
 32. Hage-Fransen MAH, Wiezer M, Otto A, Wieffer-Platvoet MS, Slotman MH, Nijhuis-van der Sanden MWG et al., Pregnancy- and obstetric-related risk factors for urinary incontinence, fecal incontinence, or pelvic organ prolapse later in life: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(3):373-382.
 33. Schytt E, Lindmark G, Waldenström U. Symptoms of stress incontinence 1 year after childbirth: prevalence and predictors in a national Swedish sample. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(10):928-36.
 34. Solans-Domènech M, Sánchez E, Espuña-Pons M; Pelvic Floor Research Group (Grup de Recerca del Sòl Pelvià; GRESP). Urinary and anal incontinence during pregnancy and postpartum: incidence, severity, and risk factors. *Obstet Gynecol.* 2010;115(3):618-628.

35. Kılıçlı A, Koruk F. Unforseen health problem in female seasonal agricultural workers: urinary incontinence. LIFE: International Journal of Health and Life Sciences, 2018; 4(1):37-53.
36. Zhong R, Zeng L, Wang X, Wang Y. A retrospective study of risk factors for stress urinary incontinence 1 year after delivery in multiparous women. Int Urogynecol J. 2021:1-7.
37. Kokabi R, Yazdanpanah D. Effects of delivery mode and sociodemographic factors on postpartum stress urinary incontinence in primipara women: A prospective cohort study. J Chin Med Assoc. 2017;80(8):498-502.

Tiroidektomide Zorlu Vakalar Difficult Cases in Thyroidectomy

Hasan ELKAN¹ , Semih AK² 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²T.C.Balıköl Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Bu çalışmada nadir olarak görülen 6 cm ve üzerindeki tiroid nodüllerinin neden olabileceği klinik bulgular ile bu nodüllerin postoperatif komplikasyon (hematom, kord paralizisi, kalıcı hipokalsemi, trakeostomi) oranlarının incelenmesi planlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışma 2020-2021 yılları arasında total tiroidektomi yapılan tüm hastalar içerisinde nodül boyutları 6 cm ve üzeri olan 23 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların demografik bilgileri kayıt altına alınmış, tüm hastalara bilgisayarlı tomografi çekilmiştir. Hastalar postoperatif dönemde komplikasyonlar açısından kısa ve uzun dönemde takip edilmiş, tüm komplikasyonlar kayıt altına alınmıştır.

Bulgular: Tiroid nodül boyutu 6 cm ve üzeri olan 23 hasta retrospektif olarak incelendi. Yirmüç hastadan 9'unda (% 39.1) boyun BT(Bilgisayarlı tomografi)'de hava yolu obstrüksiyon bulguları izlendi. Hastaların 2'sinde (%8,6) tiroid bezinin substernal uzanım gösterdiği tespit edildi. Hastaların hiçbirinde kalıcı komplikasyon izlenmezken, 5 hastada (% 21,7) geçici komplikasyonlar izlenmiştir.

Sonuç: Tiroid bezinde 6 cm ve üzeri tiroid nodüllerine daha az sayıda rastlanmaktadır. Altı cm ve üzeri tiroid nodülü bulunan hastalarda hava yolu obstrüksiyonu, malignite riski, estetik kaygılar gibi nedenlerle tiroidektomi yapılması elzemdir. Tiroid bezi boyutlarının artması cerrahi sonrası komplikasyon riskini artırmakta fakat uygun cerrahi teknik ve yakın takip ile bu oran en az seviyeye indirilebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tiroidektomi, Dev guatr, Hava yolu obstrüksiyonu, Substernal guatr

Abstract

Background: In this study, it was planned to examine the clinical findings that may be caused by thyroid nodules of 6 cm and above, which are rarely seen, and the rates of postoperative complications (hematoma, cord paralysis, permanent hypocalcemia, tracheostomy) of these nodules.

Materials and Methods: The study was conducted on 23 patients with nodules of 6 cm and above among all patients who underwent total thyroidectomy between 2020-2021. Demographic information of the patients was recorded and computed tomography was performed on all patients. The patients were followed up in the short and long term in terms of complications in the postoperative period, and all complications were recorded.

Results: Twenty-three patients with a thyroid nodule size of 6 cm or more were analyzed retrospectively. In 9 (39.1%) of 23 patients, signs of airway obstruction were observed in neck CT (Computerized tomography). It was determined that the thyroid gland showed substernal extension in 2 (8.6%) patients. While no permanent complications were observed in any of the patients, temporary complications were observed in 5 patients (21.7%).

Conclusions: Thyroid nodules of 6 cm and above are less common in the thyroid gland. In patients with thyroid nodules of 6 cm or more, thyroidectomy is essential for reasons such as airway obstruction, risk of malignancy, and aesthetic concerns. Increasing the size of the thyroid gland increases the risk of complications after surgery, but this rate can be minimized with appropriate surgical technique and close follow-up.

Key Words: Thyroidectomy, Giant goiter, Airway obstruction, Substernal goiter

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Semih AK

T.C.Balıköl Devlet Hastanesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: dr.semih.ak@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 26.07.2022

Kabul tarihi / Accepted: 08.08.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1149172

Giriş

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de genel cerrahi ve endokrin cerrahisi servislerinde en çok yapılan ameliyatlardan biri tiroidektomidir (1).

Tiroidektomi sonrası komplikasyonların oranı düşük olsa da postoperatif hipoparatiroidi, vokal kort paralizi, enfeksiyon, hemoraji ve hematoma gibi komplikasyonlar bildirilmektedir (2). Tiroid bezinde 6 cm ve üzerinde nodül ya da nodüllerin varlığında dev nodüller guatrden bahsedilmektedir. Dev nodüller guatr ya da substernal uzanım gösteren guatr olan hastalar kendine has sorunlar göstermektedir. Ciddi basıya bağlı ses kısıklığı, trakeomalazi, larinks ödemi, disfaji, kilo kaybı ciddi sorunlar olarak görülmektedir. Bu hasta grubunda mediastene uzanım operasyon sırasında kanama, görüş alanının dar olması, vasküler yapılarla yakınlık gibi sorunlara yol açmaktadır. Çalışmamızda gerek dev nodüller guatr nedeniyle gerekse de substernal uzanım gösteren nadir ve zor 23 vaka retrospektif olarak incelendi ve komplikasyon oranları araştırıldı. Bu konuda tecrübelerimizin paylaşılması amaçlandı.

Materyal ve Metod

Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 25.07.2022 tarih ve 22.14.10 sayılı etik kurul izni alındı. Bu çalışmada, 2020-2021 yılları arasında Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesi Genel Cerrahi ve Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniğinde yapılan tiroidektomi vakaları içerisinden dev nodüller guatr tanısı alan 23 hasta retrospektif olarak incelendi. Dev nodüller guatr, preoperatif görüntüleme ve patoloji raporu sonucu 6 cm ve üzerindeki nodül olarak tanımlandı.

Tüm hastaların serbest T3, serbest T4 ve TSH ölçümleri ameliyat öncesi yapıldı. Tüm hastalar boyun ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirildi. Tiroid bezinin boyutu, nodüllerin sayısı, boyutları, lokalizasyonları, yoğunluğu, bası belirtilerinin olup olmadığı incelendi. Tüm hastalar Kulak Burun Boğaz Hastalıkları (KBB) uzmanı tarafından ameliyat öncesinde laringoskopi yapılarak muayene edildi. Vokal kord hareketleri kaydedildi. Vokal kord ile ilgili patolojisi olan hastalar bilgilendirildi. Tüm hastalara komplikasyonlar ameliyat öncesi sözlü olarak anlatıldı ve tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu imzalı olarak alındı.

Tüm vakalarda genel cerrahi ve KBB uzmanı eş zamanlı olarak bulundular. Tüm vakalarda paratiroid bezlerinden en az bir tanesi tanınarak korundu, muhtemel anatomik pozisyonunda tespit edilemeyen paratiroid dokuları aranmadı, muhtemel paratiroid dokuları kas dokusuna ekildi. Tüm hastalarda intraoperatif sinir monitörizasyonu kullanıldı. Tüm vakalarda bilateral rekürren laringeal sinir tanınarak korundu. Hastaların hepsinde negatif basınçlı dren konarak operasyona son verildi. Drenler ameliyat sonrası 3. Günde çekildi. Hastalara ameliyat sonrası ilk 24 saat içerisinde kan kalsiyum düzeylerine bakıldı, ihtiyaç duyan hastalara oral yada intravenöz replasman yapıldı.

Kanama, yara yeri enfeksiyonu, hematoma komplikasyonlar izlenmedi. Hastalar ortalama üçüncü gün dren çekildikten

sonra taburcu edildi.

Ameliyat sonrası ses kısıklığı görülen hastalara KBB uzmanı tarafından laringoskopi yapıldı. İhtiyacı duyan hastalara anti-ödem anti-enflamatuar tedavi başlandı. İlk ay içerisinde geçen bu komplikasyon geçici ses kısıklığı olarak kaydedildi. Altı aydan uzun süren ve düzelmeyen vokal kord paralizi rekürren sinir hasarı olarak kabul edilecekti fakat tüm hastalarda ilk altı ay içerisinde düzelme izlendi. Tüm hastalar birinci ay, üçüncü ay ve altıncı ay mutlak kontrollere çağrıldı ve rutin tetkikleri istendi.

Bulgular

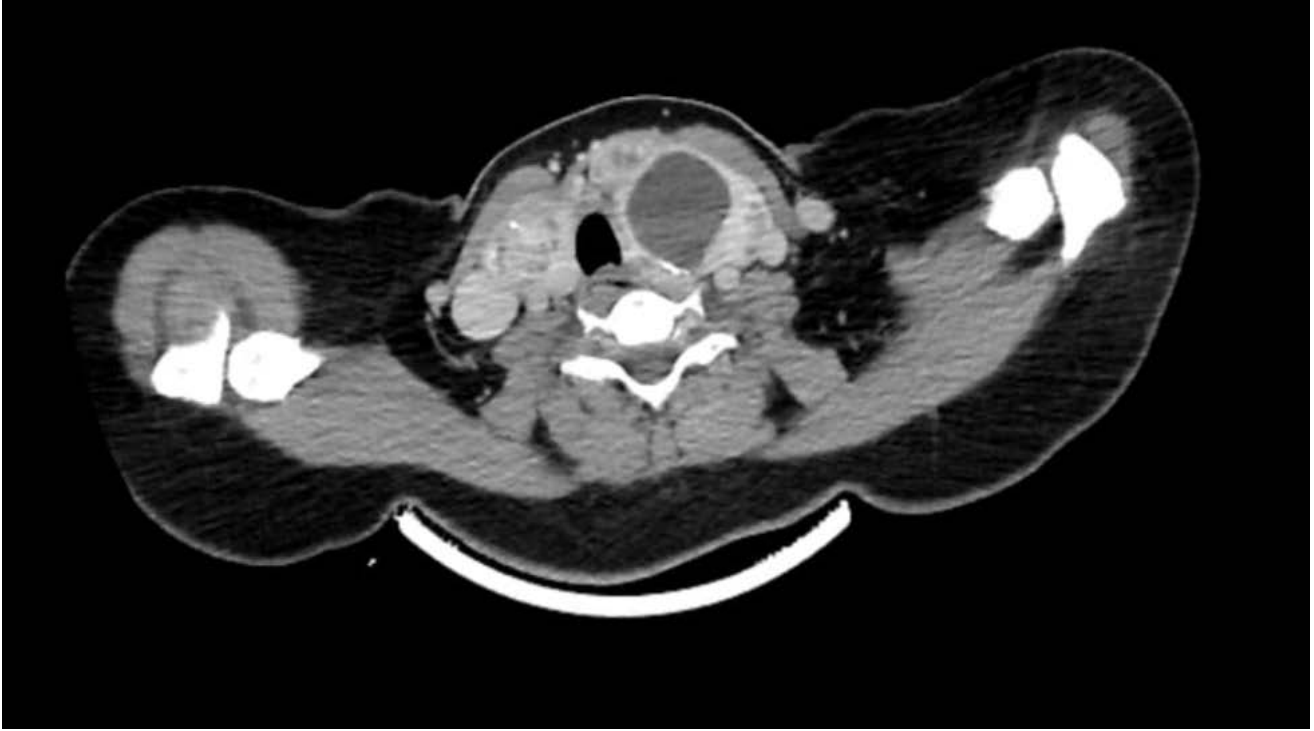
Hastaların 18'i (%78,2) kadın, yaş ortalaması 45,6 iken 5'i (%21,7) erkek ve yaş ortalaması 51,2 idi. Tüm hastaların yaş ortalaması 46,8 idi. Hastaların 17'sinde (%73,9) nodül boyutu 6 cm'den büyük iken 6'sında (%26) 8cm'den büyüktü. Hastaların 2'sinde (%8,6) substernal uzanım izlendi. Hastaların 13'ünde (%56,52) bası bulguları varken 10'unda (%43,4) yoktu. Hastaların hiçbirinde ameliyat sonrası kalıcı komplikasyon izlenmezken 5'inde (%21,7) geçici komplikasyonlar izlendi. 3 hastada (%13) tek taraflı geçici vokal kord paralizi izlendi. Hastalar ameliyat sonrası birer ay arayla 1 yıl boyunca KBB uzmanı tarafından laringoskopi yapılarak takip edildi. Tüm hastalarda 6. Ay olmadan bulgular geriledi ve vokal kord hareketleri normale döndü. 2 hastada (%8,6) hipokalsemi gelişti. Hastalara parenteral ve ardından oral kalsiyum replasmanı yapıldı. Hastalar yakın takip edildi. 3. Aydan sonra hastalarda hipokalsemi bulguları tamamen geriledi. Hiçbir hastada postoperatif kanama, hematoma, enfeksiyon izlenmedi.

Tartışma

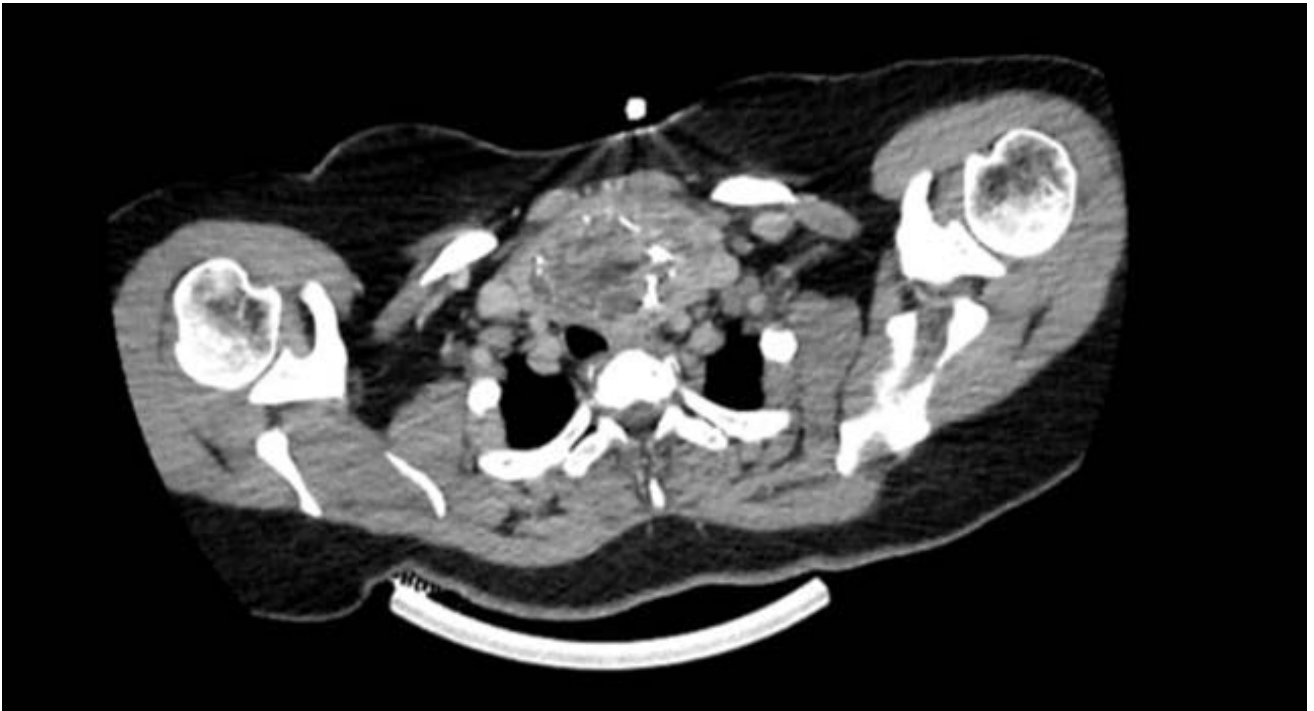
Tiroid hastalıkları nedeniyle ameliyat olan hastalarda mak-sat en az komplikasyon ve sonrasında oluşabilecek nüks oranlarını en aza indirerek etkili cerrahi yapmaktır. Tiroidektomi ameliyat sonrası birden fazla ciddi komplikasyon ile karşılaşmak mümkündür. Bunlar; rekürren laringeal sinirin farklı derecelerde hasarlanması, kanama ve paratiroid bezin hasarı sonucu geçici ya da kalıcı hipokalsemi gelişimidir. Tiroidektomi sonrası morbiditeyi azaltmadaki en önemli faktör cerrahi tekniktir. Ameliyat esnasında rekürren laringeal sinirin görülüp korunması, paratiroid bezlerin kanlanması-nın korunması ve iyi bir hemostaz sağlanması ile komplikasyon oranlarını düşürmek mümkündür (3,4). Literatürde tiroidektomi sonrası hayatı tehdit eden kanama oranı %0.25-2.3 arasında bildirilmiştir (5). Ortaya çıkabilecek olan bir kanama sonrasında büyüyen bir hematoma hava yollarına bası yapıp, acil cerrahi müdahale gerektirebilir. Ameliyat sırasında yapılan dikkatli ve özenli bir hemostaz post operatif kanamayı engellemedeki en önemli faktördür (6).

Bizim çalışmamızda tüm hastalarda en az 6 cm boyutunda nodüller mevcuttu ve tüm hastalara total tiroidektomi yapıldı, hastalarımızın hiçbirinde ameliyat sonrası hayatı tehdit eden kanama, hematoma gelişmedi. Ameliyat sırasında titiz ve özenli kanama kontrolünün sağlanmış olması en önemli

etken olduğu literatür ile uyumlu olarak düşünülür.



Şekil 1. Her iki tiroit lobunda bazıları kistik, bazıları solid iç yapıda kalsifikasyonlar içeren nodüller mevcut. Tiroid dokusu her iki CCA posteriora , her iki juguler veni lateral deplese ediyor . Trakea hafif orta hat sağına doğru yer değiştirmiş.



Şekil 2. Tiroit dokusu inferiora üst mediastene doğru belirgin uzanım göstermiş olup olağan kontur yapısını kaybetmiş. Trakea sağa doğru deplese ve belirgin basılı . Büyüğü orta kesiminde periferi kalsifiye semisolid iç yapıda nodüller mevcut. Prevertebral space ile aradaki yağlı planlar seçilemiyor. Sol juguler ven lateralize , cca posteriora deplese, Tiroit dokusu ikisinin arasına uzanmış.

Literatürde total tiroidektomi sonrası kalıcı RLS hasarı %0-0,4, geçici RLS hasarı ise %1,7-1,9 olarak bildirilmektedir (7). Kafadar 940 hastada yaptığı çalışmada 13 (%1,3)

hastada geçici sinir hasarı görüldüğünü bildirmiştir (8). Bizim çalışmamızda 3 hastada (%13) tek taraflı geçici vokal

kord paralizi ve buna bağlı ses kısıklığı görülmüştür. Literatür verileriyle karşılaştırıldığında oranın yüksek olduğu görülmektedir. Tüm hastalarda sinir monitörizasyonu kullanılmış ve anatomik sinir bütünlüğü sağlanmış olsa da dev nodüler guatr tanılı hastalarda gerilmeye, anatomik yapıların yer değiştirmesine ve manevra alanının darlığına bağlı olarak paralizinin daha sık görülebileceği akılda tutulmalıdır (Şekil 1). Bu hastalarda nodülün boyutu arttıkça anatomik yapılar yer değiştirmekte, gerilmekte ve hasarlanma riski artmaktadır. Ses kısıklığı gelişen hastalara en dönemde laringoskopi yapılmış ve vokal kord hareketleri değerlendirildikten sonra soğuk buhar, anti-ödem ve anrti-enflamatuvar tedavi verilmiştir. Hastaların hiçbirinde 6 aydan uzun süre semptom izlenmemiş, 6. ay kontrollerinde bilateral vokal kord hareketlerinin doğal olduğu laringoskopi ile kayıt altına alınmıştır. Yine hastalarımızın sadece 2'sinde (%8,6) geçici hipokalsemi görülmüş olup hiçbir hastamızda kalıcı komplikasyonlar izlenmemiştir.

Substernal guatr, göğüs boşluğu içinde yer kaplayan ve primer olarak mediasten kaynaklı olabileceği gibi, büyük çoğunlukla servikal guatrın büyüyerek üst mediastene uzanım göstermesiyle de oluşan ve bası semptomlarına yol açan bir tiroit patolojisidir (9,10). Hastaların çoğunda erken dönemde tiroid bezi boyutları artana kadar semptomsuz seyreder fakat ilerleyen dönemde trakea ve özofagus gibi çevre yapılara bası sebebiyle, kronik öksürük, ses kısıklığı, dispne, stridor ve disfaji gibi solunumsal, özofagial, damarsal, nörolojik ve metabolik semptomlar görülebilmektedir (Şekil 2). En sık %30 ile 60 oranında dispne izlenmektedir (11,12). Hastalarımızın 2'sinde (%8,6) substernal uzanım gösteren guatr mevcuttu. Bu hastaların biri erkek biri kadındı. Hastalarda disfaji, dispne, öksürük gibi semptomlar mevcuttu. Hastaların hepsinde olduğu gibi bu hastalar da BT ile değerlendirildi. Trakeal bası bulgularının varlığı ve trakeanın itilmiş olması semptomların nedenini ortaya koydu, hastalara cerrahi planlandı. Özellikle dispne stridor gibi obstrüksiyon bulguları ile başvuran hastalarda substernal guatr akılda tutulmalıdır.

Tiroidektomide komplikasyonları azaltmadaki en önemli faktörler cerrah ve cerrahi tekniktir. Tiroid dokusunun diseksiyonu sırasında kanama kontrolünün iyi yapılması, paratiroid bezlerinin ve rekürren laringeal sinirlerin korunmasıyla, komplikasyon oranlarının minimal düzeyde tutulabileceği aşıkardır. Fakat dev nodüler guatr tanılı hastalarda daha önce de belirtildiği üzere nodülün tiroid bezinin neresine yerleştiğine bağlı olarak anatomik yapılar değişime uğramış olabilir, manevra alanı daralmıştır bundan dolayı cerrahın azami dikkat göstermesi şarttır. Substernal guatr tanılı hastalarda parmak diseksiyonu gibi kör yapılan diseksiyonlarda çevre anatomik dokularda hasarlanma olabileceği kanama, sinir hasarı gibi komplikasyonlar görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak 6cm'den büyük nodülü olan hastalarda ameliyat öncesi değerlendirmenin iyi yapılması, doğru ve iyi cerrahi teknik ve son olarak iyi postoperatif bakım ve takiple komplikasyonlar en aza indirilebilir.

Etik onam: Bu çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 25.07.2022 tarih ve 22.14.10 sayılı kararı ile etik kurul izni alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: S.A.
Literatür Tarama: H.E.
Tasarım: S.A.
Veri toplama: H.E.
Analiz ve yorum: H.E.
Makale yazımı: S.A.
Eleştirel incelenmesi: H.E.
Çıkar Çatışması: Yok
Finansal Destek: Yok

Kaynaklar

1. Sözen S, Emir S, Alici A, Aysu F, Yıldız F, Aziret M. Total tiroidektomi sonrası komplikasyonlar ve cerrah faktörü. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 2010; 26(1):13-7.
2. Ozbas S, Kocak S, Aydıntug S. Comparison of the complications of subtotal, near total and total thyroidectomy in the surgical management of multinodular goitre. *Endocrine Journal*. 2005; 52: 199-205.
3. Koyuncu A, Dokmetas HS, Turan M et al. Comparison of different thyroidectomy techniques for benign thyroid disease. *Endocrine Journal*. 2003; 50(6): 723-27.
4. Dener C. Complication rates after operations for benign thyroid disease. *Acta Otolaryngoloji*. 2002; 122 (6): 679-83.
5. Boger MS, Perrier ND. Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimal extent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism. *Surgical Clinics of North America*. 2004; 84 (3): 849-874.
6. Müller PE, Kabus S, Robens E et al. Indications, risks and acceptance of total thyroidectomy for multinodular benign goiter. *Surgery Today*. 2001; 31: 958-62.
7. Filho JG, Kawalski LP. Postoperative complications of thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *American Journal of Otolaryngology*. 2004; 25(4): 225-30.
8. Kafadar M. T. Endemik Bir Bölgede 940 Tiroidektomi Olgusunun Değerlendirilmesi: Tek Merkez, Tek Cerrah Deneyimi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2016; 13(3): 207-14.
9. İrfanoğlu ME, Abcı I, Hatipoğlu AR. Substernal guatrda tedavi. *Çağdaş Cerrahi Dergisi*. 2003; 17(1): 35-8.
10. Erbil Y, Bozboru A, Barbaros U. Surgical management of substernal goiters: clinical experience of 170 cases. *Surgery Today* 2004; 34(9): 732-6.
11. Porterfield JJr, Factor D, Grant C. Technique of total thyroidectomy for large substernal goiters. *Operative Techniques in Otolaryngology* 2009; 20(1): 18-22.
12. Abboud B, Sleilaty G, Mallak N, Abou Zeid H, Tabchy B. Morbidity and mortality of thyroidectomy for substernal goiter. *Head Neck* 2010; 32(6): 744-9.

Impact of The Social Media on COVID-19: Is YouTube In or Out?

Covid-19 Hakkında Sosyal Medyanın Gücü, Youtube Faydalı mı, Değil mi?

Gökhan EYÜPOĞLU¹, Mustafa ÇALIK², Oğuzhan BOL³, Tarık AKDEMİR⁴,
Deniz ÖZEL ERKAN⁵, Muhammed İkbâl ŞAŞMAZ⁶, Ramazan GÜVEN¹

¹Department of Emergency Medicine, Istanbul Basaksehir Cam and Sakura City Hospital İstanbul, TÜRKİYE

²University of Health Sciences GaziOsmanpasa Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, İstanbul, TÜRKİYE

³Department of Emergency Medicine, Kayseri City Hospital, Kayseri, TÜRKİYE

⁴University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, İstanbul, TÜRKİYE

⁵Akdeniz University, Statistics Advisory Unit, Antalya, TÜRKİYE

⁶Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Manisa, TÜRKİYE

Abstract

Background: The COVID-19 pandemic, which caused to closure of borders and curfews to be imposed all over the world, is one of the most important urgent public health problems in the last century. YouTube has become one of the information points for COVID-19 in this period while face to face meeting is diminished. With this study, it has been aimed to evaluate the proficiency of videos about COVID-19 symptoms on YouTube.

Materials and Methods: The terms "COVID-19 symptoms", "coronavirus 19 symptoms", "symptoms of coronavirus" and "symptoms of covid 19" have been searched on YouTube on 01 April 2020, the videos that were uploaded in 2020 and viewed more than 10.000 times until then were scanned and 719 videos were examined. Videos with an inappropriate language, videos with a duration of shorter than 1 minute, and videos that contain information incompatible with the title have been left out of this study. The videos were examined by two physicians in terms of discussing the symptoms and wrong information and graded. In case there was a difference between two evaluators, peer-review has been made by a third reviewer.

Results: 719 videos were scanned and 202 videos were included in the study. Among the uploaders Healthcare Personnel (3.5%) and Institutions (9.4%) are the two lowest groups. Among the uploader groups with 12 and higher points, Individuals Other Than Healthcare Personnel stood out among other uploaders significantly with a ratio of 46.7% (p: 0.019). Only 4.1% of the videos included wrong/imperfect information and a statistically significant relation between uploader groups was not determined (p>0.05).

Conclusions: It is important that COVID-19 symptoms are discussed correctly on YouTube. We are of the opinion that creation of more content by healthcare personnel, in a period with such heavy social media usage, will be useful in terms of informing the public.

Key Words: COVID-19, YouTube, Social media, Public informing

Öz.

Amaç: Tüm dünyada sınırların kapatılmasına ve sokağa çıkma yasaklarının uygulanmasına neden olan COVID-19 pandemisi, son yüzyılın en önemli acil halk sağlığı sorunlarından biridir. Günlük milyarlarca izleyicisi olan YouTube, yüz yüze görüşmenin azaldığı bu dönemde COVID-19 için bilgilendirme noktalarından biri olmuştur. Birçok COVID-19 hastası YouTube'da kendi hastalık deneyimlerini anlatmışlardır. Bu çalışma ile YouTube sitesindeki COVID-19 semptomları ile ilgili videoların yeterliliğinin ölçülmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: 01 Nisan 2020 de YouTube'ta "COVID-19 symptoms", "coronavirus 19 symptoms", "symptoms of coronavirus" ve symptoms of COVID-19" aramalarını yaparak, 2020 yılında yüklenmiş ve o ana kadar 10.000'den fazla izlenmiş videolar tarandı ve 719 video incelendi. Birden fazla kere yer alan videoların tekrarları çıkarıldı. Dili uygun olmayan, süresi 1 dakikadan kısa olan, yükleyicisi tarafından yayından kaldırılmış ve başlığıyla uyumsuz videoları çalışma dışı bırakıldı. İki hekim tarafından videolar semptomları anlatma ve hatalı bilgi içerikleri açısından incelendi ve puanlandı. İki değerlendirci arasında fark olması durumunda 3. Hakem değerlendirmesi yapıldı.

Bulgular: 719 video tarandı ve 202 video çalışmaya alındı. Videoların %28.7 si>500.001 izlenmişti. Video yükleyicileri arasında Sağlık Çalışanları (%3.5) ve Sağlık Kuruluşları (%9.4) oranla düşük iki grubu oluşturmaktadı. Sağlık kuruluşları, Sağlık çalışanları, Bağımsız yükleyiciler, Bilinmeyen (p: 0.128) aralarında puanlama farkı bulunmadı. 12 puan ve üzeri grupta yükleyiciler arasında arasında Sağlık Çalışanı dışındaki kişiler %46.7 ile diğer yükleyicilerden anlamlı olarak ayrılmıştır (p:0.019). Tüm videoların sadece %4.1 inde Yanlış/Eksik bilgi yer aldı ve yükleyicileri grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0.05).

Sonuç: Tüm dünyada en sık kullanılan sitelerden biri olan YouTube da COVID-19 semptomların doğru anlatılması pandemi döneminde kişilerin hastalığı tanınması ve kendini izole etmesi ve sağlık kuruluşuna başvurma kararı vermesi açısından önemlidir. Sağlık çalışanlarının, sosyal medyanın bu kadar fazla kullanıldığı dönemde, toplum bilgilendirilmesi açısından daha fazla içerik üretmesinin faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: COVID-19, YouTube, Sosyal medya, Halk Bilgilendirilmesi

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Gökhan EYÜPOĞLU
Department of Emergency Medicine,
Istanbul Basaksehir Cam and Sakura
City Hospital İstanbul, TÜRKİYE

E-mail: gokhanbey982@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 03.06.2022

Accepted / Kabul tarihi: 06.08.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1065163

Introduction

Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) was initially identified in Wuhan province of China in December 2019, among a group of patients, who consulted with an undefined viral pneumonia form sharing a visit history of Huanan sea food market. The virus was isolated from biological samples and was identified as a beta coronavirus type being placed with another Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) (1). On 7 January 2020, the agent was identified as a novel coronavirus (2019-nCoV) that was not seen on humans before. Afterwards, the name of the 2019-nCoV disease was accepted as COVID-19 and the virus was named SARS-CoV-2 due to its similarity with SARS CoV (2). The number of people that caught the disease was 6.057.853 and the death toll was 371.166 worldwide when this article was written (3). According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) COVID-19 symptoms have been stated as fever or shivering, cough, shortness of breath, fatigue, myalgia, sore throat, nasal obstruction or runny nose, nausea or vomiting, diarrhea (4). While computerized axial tomography (CAT) scan is being used for diagnosis of COVID-19, accurate diagnosis is established by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) of nasopharyngeal or oropharyngeal swab specimens (5).

YouTube, one of the most popular three websites with more than 2 billion viewers per day, is a video sharing site that has been founded in 2005, providing free video streaming (6, 7). YouTube also has an important role in spreading health information. It has been used in medical education, too (8). YouTube conducts investigations on video contents in terms of security and copyrights (9). It does not make a verification of the information presented in the videos. However, most of the people get information about health on the internet today (10).

Misinformation causes important problems on public health and health systems in the time of pandemics (11).

It is important that people recognize symptoms of the disease and if they are sick early in the time of pandemics, in terms of isolating themselves and making the decision to apply for a healthcare provider. In our study, we examined the degree to which symptoms of the COVID-19 has been discussed correctly in YouTube videos.

Materials and Methods

The videos, which were uploaded to YouTube between 01 January 2020 and 01 April 2020 with titles such as "COVID-19 symptoms", "coronavirus 19 symptoms", "symptoms of coronavirus" and "symptoms of COVID-19" and viewed more than 10.000 times, have been included in this study. Duplicate videos, videos with an inappropriate language and videos with a duration of shorter than 1 minute (517 videos in total) have been left out of this study (Figure 1). Available videos have been divided into four groups according to type

of the uploader: 1. Institutions, 2. Healthcare Personnel, 3. Individuals Other Than Healthcare Personnel and 4. Unknown Uploaders. All videos have been viewed by two physicians separately and in case there was a difference between two evaluators, peer-review has been made by a third reviewer physician.

Videos were examined to check if 8 symptoms that have been stated as COVID-19 symptoms by CDC have been discussed and then graded. The grading system was formed by giving 3 points to "Shortness of breath", "Fever" and "Cough", as they are also being considered Most Common and Serious on the symptoms list of WHO, 2 points to Fatigue and 1 point to other symptoms. In that respect, videos mentioning all of the 8 symptoms received 15 points. Besides, it has been considered as incorrect information in case symptoms that have not been stated by CDC were discussed in the videos. By comparing the inclusion of symptoms rates between four groups, it has been determined whether there is a statistically significant difference between the groups or not.

The study was deemed exempt by the Istanbul Basaksehir Cam and Sakura City Hospital Ethics Committee (KAEK/2021.06.119).

Statistically Analysis

The statistical analysis of the patient data were performed through Statistical Package for Social Science (SPSS) 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). The categorical data are presented as percentage. Chi-square test was used to compare the differences between the groups in terms of frequencies. $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results

It was found that 51% of the videos have been uploaded in less than 1 month and 56.4% of them have been viewed between 10.000 and 250.000 times according to view count. Percentage distribution of video uploader groups was shown at figure 2.

It was seen that incorrect symptom information has been shared in 8 videos (4.1%). The videos were divided into 2 groups: 1. Videos with total point below 12.2. Videos with 12 and higher total point. 77.7% of the videos were in the 1st group. The other descriptive data of the study has been shown in Table 1.

Scores of uploader groups have been calculated as Unknown Uploaders (not classified) 9.0 (7;10), Institutions 9.0 (7;12), Individuals Other Than Healthcare Personnel 9.5 (9;12) and Healthcare Personnel 10.0 (8;11) evaluating the Median rates ($p: 0.13$). Scoring between other groups has been shown in Table 2.

Among the uploader groups with 12 and higher points, Individuals Other Than Healthcare Personnel stood out among other uploaders significantly with a ratio of 46.7% ($p:0.02$).

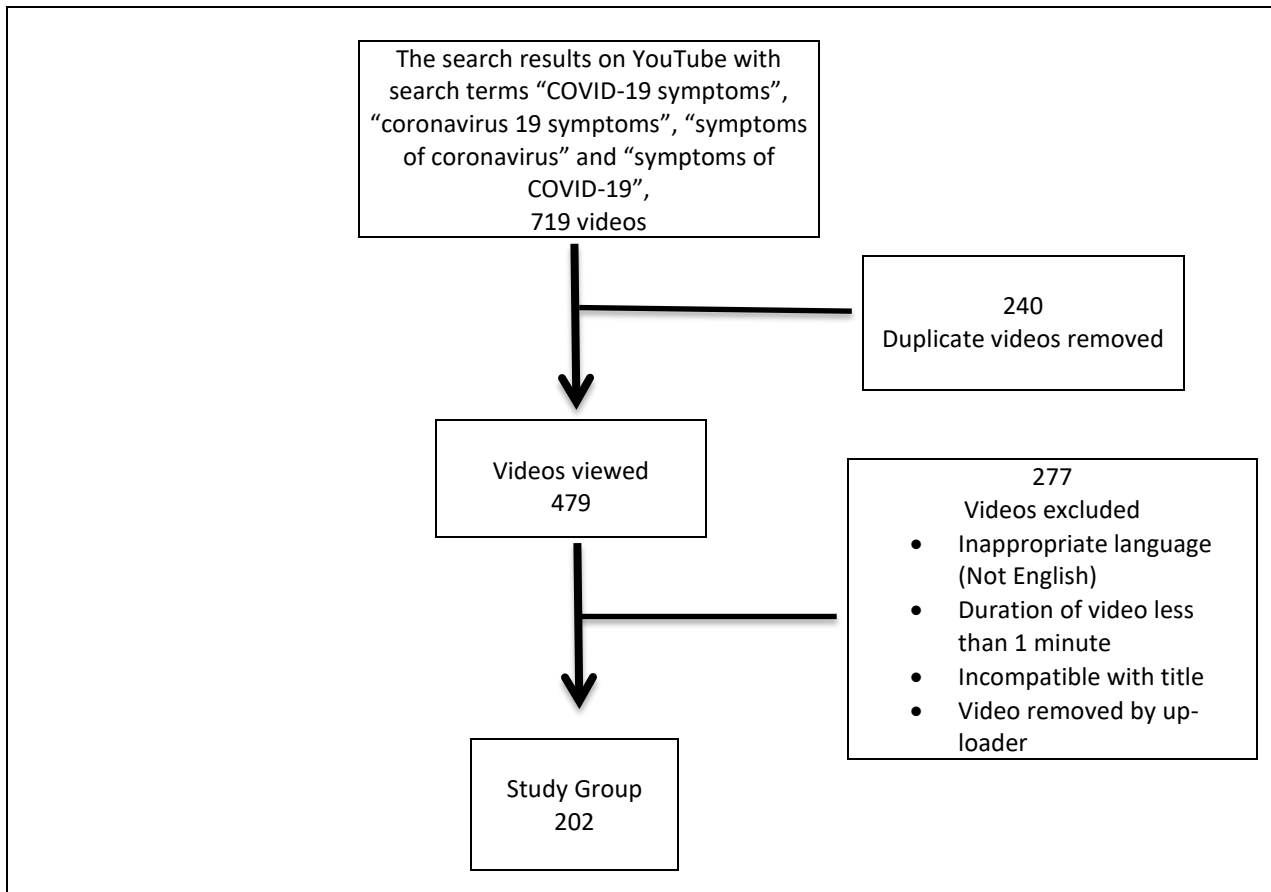


Figure 1. Flow chart showing systematic video search and selection process

A significant difference was not observed between scores of groups in terms of view count (Table 3). No significant relation has been observed between view count and incorrect information inclusion. The group that

included most incorrect information was the view count between 250.001-500.000 group in our study (Table 4). No significant difference was defined between the uploaders in terms of incorrect information (Table 5).

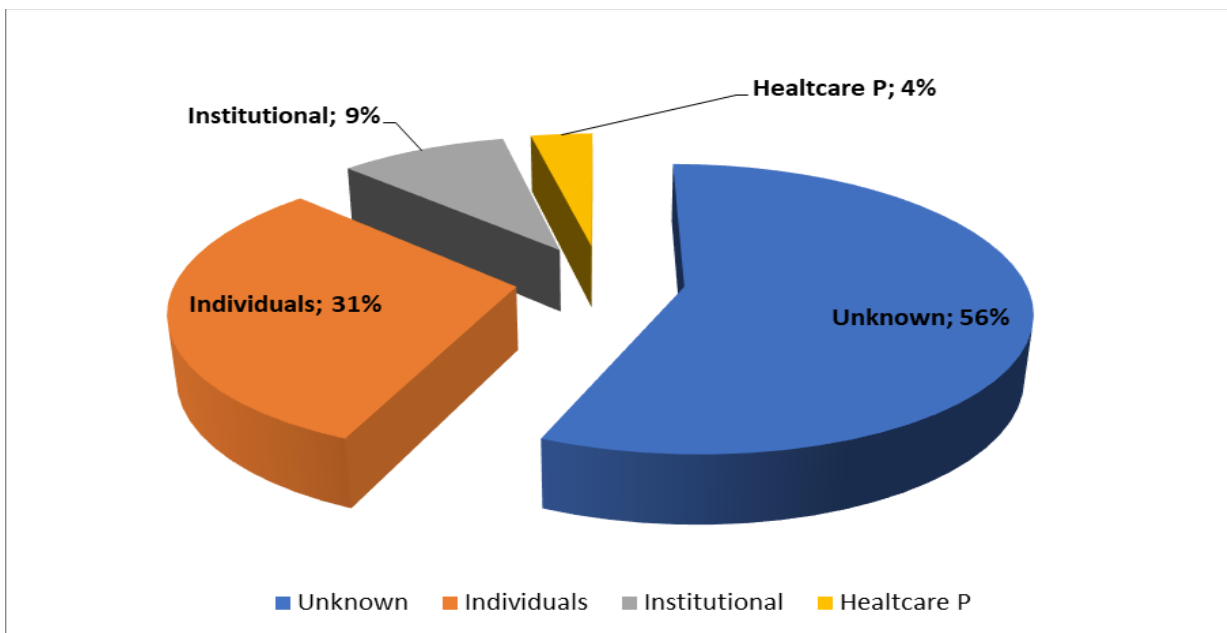


Figure 2. Video uploader groups

Table 1. Descriptive data of the study

		n	%
Date of Upload	<1 month	103	51.0
	1-3 months	99	49.0
Type of Uploader	UNKNOWN (NOT CLASSIFIED)	114	56.4
	INSTITUTIONAL	19	9.4
	INDIVIDUALS	62	30.7
	HEALTHCARE	7	3.5
View	10.000 – 250.000	114	56.4
	250.001 – 500.000	30	14.9
	>500.000	58	28.7
Incorrect information	NO	185	95.9
	YES	8	4.1
Group 1	<12	157	77.7
Group 2	≥12	45	22.3
TOTAL POINT		202	9.06±3.19* 9 (7-11) **

*Mean ± Sd **Median (Q1-Q3)

Table 2. Scoring between all groups has been shown

		n	Mean±SD	Median (Q1; Q3)	Test	p
Date of upload	<1 month	103	9.39±3.25	9(8;12)	4.741.5	0.383
	1-3 months	99	8.73±3.1	9(7;11)		
Type of UPLOADER	Unknown (unclassified)	114	8.79±2.71	9(7;10)	5.69	0.128
	INSTITUTIONAL	19	9.26±2.94	9(7;12)		
	INDIVIDUALS	62	9.52±3.87	9.5(9;12)		
	HEALTHCARE	7	9±4.55	10(8;11)		
VIEW Count	10.000 – 250.000	114	8.92±3,2	9(7;11)	0.344	0.842
	250.001 – 500.000	30	8.97±3.47	9(7;12)		
	>500.000	58	9.4±3.04	9(8;11)		
INCORRECT Data	NO	185	9.32±2.9	9(8;11)	650	0.555
	YES	8	7.75±4.2	9.5(5;10.5)		

*Chi-square Test; Percentages of columns have been compared.

Table 3. Distribution of the groups scoring below 12 points and above 12 points

		<12		≥12		Test	p
		n	%	n	%		
Month	<1 month	75	48	28	62	2.92	0.087
	1-3 months	82	52	17	38		
UPLOADER	UNKNOWN (NOT CLASSIFIED)	97	61.8	17	37.8	9.46	0.019
	INSTITUTIONAL	13	8.3	6	13.3		
	INDIVIDUALS	41	26.1	21	46.7		
	HEALTHCARE	6	3.8	1	2.2		
VIEW	10.000 – 250.000	91	58	23	51	0.741	0.691
	250.001 – 500.000	22	14	8	18		
	>500.000	44	28	14	31		
INCORRECT	NO	141	95	44	98		0.684
	YES	7	5	1	2		

*Chi-square Test; Percentages of columns have been compared.

Table 4. Correct or incorrect information distribution between view groups

		VIEW			Test*	P
		10.000 – 250.000	250.001 – 500.000	>500.000		
INCORRECT	NO	105	25	55	6.467	0.03
		98.1%	86.2%	96.5%		
	YES	2	4	2		
		1.9%	13.8%	3.5%		

*Fisher's Exact Test; Percentages of columns have been compared.

Table 5. Correct or incorrect information distribution between uploader groups

		UPLOADER				Test*	P
		UNKNOWN (NOT CLASSIFIED)	INSTITUTIONAL	INDIVIDUALS	HEALTHCARE		
INCORRECT	NO	109 95.6%	17 89.5%	55 98.2%	4 100.0%	3.09	0.35
	YES	5 4.4%	2 10.5%	1 1.8%	0 0.0%		

*Fisher's Exact Test; Percentages of columns have been compared.

Discussion

In present study, where the videos about COVID-19 symptoms uploaded to YouTube by different uploaders (institutions, individuals other than healthcare personnel, healthcare personnel, unknown uploaders) were evaluated, it was seen that the videos include adequate information in general manner. The video uploaders were largely apart from healthcare personnel or health institutions (87.1%). Fever, cough, shortness of breath, being the most common symptoms of COVID-19, and fatigue were discussed in the videos commonly. Only 4.1% of the videos included misinformation.

Among the uploaders Healthcare Personnel (3.5%) and Institutions (9.4%) are the two lowest groups. In a similar study, where the most viewed 69 videos on YouTube about COVID-19 disease have been examined, it has been seen that groups involving health institutions or healthcare personnel [Education (3%), Professional (7%) and Government (3%)] also had a low rate. (12). Social media is a useful resource for the education of public and the patients (13). Governments imposed quarantines and curfews in all countries in the time of pandemic and social media usage of people has increased in this period. Healthcare personnel and health institutions might have fallen behind on content creation as YouTube is not a scientific platform. Still it is evaluated as a deficiency that health institutions produced a low number of videos on behalf of raising the awareness of the public in the time of such a pandemic.

The group that included most incorrect information was the view count between 250.001-500.000 group in our study.

No significant relation has been observed between view count and incorrect information inclusion. A total of 92 videos have been examined in the study of Zincir et al., in which patient education via YouTube videos were investigated, and no relation has been observed between view rates and efficiency of videos (14). Present study showed that as YouTube appeals to general audience, incorrect information could not be recognized by the public thus, view rates were not affected.

No significant difference has been observed between videos that have been uploaded in less than one month and videos that have been uploaded 1 to 3 months ago in terms of scoring when the upload time and scoring was compared. It is one of the indicators of us having correct information about the major symptoms of the disease from the

very beginning that the videos about COVID-19 symptoms, which have been shot in January-February-March, have similar scores. In the review of Zu et al. dated February 2020, fever, cough and fatigue have been stated as major symptoms of COVID-19 (15).

No statistical difference has been found between uploader groups following the grading of symptoms. It has been concluded that the total points of fever, cough and shortness of breath, as the most common symptoms, being 9 and these 3 symptoms being mentioned commonly in the majority of videos has led to the median value being 9 in all videos and no significant difference being observed. In the study of Li et al., on most viewed YouTube videos about COVID-19, it has been seen that there are significant differences between the government/professional group and 3 groups only, when the government/professional group is compared with six groups (entertainment news, internet news, network news, Consumer, newspaper, education) (12). It has been concluded that there is no difference between uploaders of videos about COVID-19 due to the fact that correct information on COVID-19 is shared by various sources and videos with correct information are being made by content creators other than healthcare personnel for YouTube.

When the uploader groups with 12 and higher points were examined, individuals other than healthcare personnel stood out among other uploaders significantly ($p < 0.05$). It has been observed that individuals other than healthcare personnel generally talked about their personal experiences on disease in the videos they produce about COVID-19. For example, one YouTuber, who normally makes videos about sound systems in music in the "Audioholics" channel on YouTube, was observed to make videos about his sickness process as he got COVID-19 and received 12 points with the video he/she discussed the symptoms. Besides, healthcare personnel and health institutions shared about the basics and do not go into details mostly and thus, they received low points.

When the view rates are checked, the group with a total point below 12 and the group with 12 and higher total point were seen to be viewed equally. It was worth to pay attention that neither inclusion of incorrect information affects the view count negatively nor the inclusion of correct information increases it. No significant relation between the

view count and “benefit score” had been found in the Bo-tox-YouTube study of Gaş et al. (16). What needs to be done on YouTube and similar sharing sites is sharing more posts quantitatively rather than qualitatively. Therefore, more individuals can be reached in total by this way.

Study Limitations

There are some limitations to this study. First, the study was conducted over a period of time (01 January 2020 and 01 April 2020), and more videos regarding COVID-19 symptoms may have been uploaded since that period. Second, COVID-19 symptoms which was approved by the CDC and WHO have changed over time.

Conclusion

The videos on YouTube, in which COVID-19 symptoms are discussed, are adequate in general manner independently of the uploader types. It is important that COVID-19 symptoms are discussed correctly on YouTube, which is one of the most frequently used sites all over the world, in terms of people recognizing the disease in the time of pandemic and isolating themselves and giving the decision to apply for a healthcare provider. We are of the opinion that creation of more content by healthcare personnel, in a period with such heavy social media usage, will be useful in terms of informing the public.

Abbreviations

CAT: Computerized axial tomography

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

COVID-19: Novel Coronavirus Disease 2019

MERS: Middle East Respiratory Syndrome

SARS CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2

WHO: World Health Organization

Ethical Approval: The study was deemed exempt by the Istanbul Basaksehir Cam and Sakura City Hospital Ethics Committee (KAEK/2021.06.119)

Author Contributions:

Concept: G.E., R.G.

Literature Review: G.E., O.B.

Design: T.A.

Data acquisition: G.E., M.I.S.

Analysis and interpretation: R.G., D.O.E.

Writing manuscript: G.E., M.C.

Critical revision of manuscript: M.I.S., R.G.

Conflict of Interest: The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Financial Disclosure: None of the authors have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject mater of this manuscript.

References

1. Na Z, Dingyu Z, Wenling W, Xingwang L, Bo Y, Jingdong S, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727-733.

2. covid19.saglik.gov.tr. Covid 19 Rehberi Epidemiyoloji ve Tani [updated 7 December 2020; cited 3 January 2021]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemiyo-loji-ve-tani.html>
3. who.int. World Health Organization. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 133. [updated 1 June 2020; 3 January 2021]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitst-ream/handle/10665/332281/nCoVsit-rep01Jun2020eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. cdc.gov. Symptoms of Covid 19 [updated 22 Mar. 2022; 3 January 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
5. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol.* 2020; 126:108961.
6. Alexa.com. Top Websites Ranking [updated 1 May 2022; 3 January 2021]. Available from: www.alexa.com
7. Youtube.com. How youtube Works? [updated 11 May 2022; 3 January 2021]. Available from: <https://www.youtube.com/howyou-tubeworks/>
8. Wang AT, Sandhu NP, Wittich CM, Mandrekar JN, Beckman TJ. Using social media to improve continuing medical education: a survey of course participants. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(12):1162-1170.
9. Youtube.com. Community Guidelines [updated 11 May 2022; 3 January 2021]. Available from: <https://www.you-tube.com/intl/tr/about/policies/#community-guidelines>
10. Pewresearch.org. Health Online 2013 [updated 15 Jan 2013; 3 January 2021]. Available From: <https://www.pewresearch.org/in-ternet/2013/01/15/information-triage/>
11. Nber.org. Misinformation During a Pandemic [updated June 2020; 3 January 2021]. Available from: https://www.nber.org/sys-tem/files/working_papers/w27417/w27417.pdf
12. Li HO, Bailey A, Huynh D, Chan J. YouTube as a source of information on COVID-19: a pandemic of misinformation? *BMJ Glob Health.* 2020;5(5):e002604.
13. Siminerio L, Ruppert K, Huber K, Toledo FGS. Telemedicine for Reach, Education, Access, and Treatment (TREAT): linking telemedicine with diabetes self-management education to improve care in rural communities. *Diabetes Educ.* 2014;40(6):797-805.
14. Özdal Zincir Ö, Bozkurt AP, Gaş S. Potential Patient Education of YouTube Videos Related to Wisdom Tooth Surgical Removal. *J Craniofac Surg.* 2019;30(5):e481-e484.
15. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Corona-virus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radio-logy.* 2020;296(2):E15-E25.
16. Gaş S, Zincir ÖÖ, Bozkurt AP. Are YouTube Videos Useful for Patients Interested in Botulinum Toxin for Bruxism? *J Oral Maxil-lofac Surg.* 2019;77(9):1776-1783.

Ulna'nın Proksimal Bölümünün Anatomik Yapısı

Anatomical Structure of The Proximal Part of the Ulna

Anıl Didem AYDIN KABAKÇI ¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Konya, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Ulna'nın proksimal bölümü'nün şekli, kırıkların stabilizasyonunu ve cerrahi sonrası fonksiyonların rehabilitasyonunu etkileyen unsurlardan birisidir. Redüksiyon sırasında normal anatomik yapılanma sağlanamaz ise bu durum eklem çıkıklarına, artritine ve fonksiyon kaybına neden olabilir. Redüksiyonun tam olarak gerçekleştirilemediği ufak parçalı kırıklarda ise uygun bir plak yardımı ile anatomik yapılanma desteklenebilir. Plak kullanımının gerektiği durumlarda ise ulna'nın proksimal bölümü yapısının detaylı bilinmesi önemlidir.

Materyal ve metod: Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı'na ait kemik koleksiyonundaki 62 (cinsiyetleri belirsiz, 26 sağ ve 36 sol ulna) adet ulna üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmamızda ulna'nın proksimal bölümü'ne ait uzunluk ve genişlik ölçümleri ile birlikte açılı ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda toplam ulna uzunluğu (UU) ortalama 24.59±2.00 cm olarak belirlenmiştir. Inc. radialis yükseklik (IRY) ve genişlik (IRG) ölçümleri tüm ulna'larda ortalama olarak sırasıyla 9.69±1.64 mm ve 15.22±2.18 mm olarak belirlenmiştir. Inc. trochlearis derinliğinin (ITD) ise 7.30 ile 13.70 mm (ortalama 10.15 mm) arasında değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir. Tüm ulna'larda ortalama ulna'nın proksimal bölümü torsiyon açısı (PUTA), varus açısı (VA), artiküler açı (AA), ulna'nın proksimal bölümü dorsal açısı (PUDA), tüberkül açısı (TA), olecranon-diyafiz açısı (ODA) sırasıyla 13.40±1.23°, 9.20±1.85°, 20.37±1.02°, 5.85±2.21°, 18.99±0.83°, 15.49±3.10° olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Bireysel farklılıkların göz önüne alınarak tasarlandığı implant ve protezler dirsek eklemdeki uyumun başarı oranını arttırmakta ve eklem fonksiyonunu düzgün olarak yerine getirilmesini sağlamaktadır.

Ahtar Kelimeler: Ulna'nın proksimal bölümü, Morfometri, Varus açısı, Dorsal açılanma

Abstract

Background: The shape of the proximal ulna is one of the factors affecting the stabilization of the fractures and the rehabilitation of functions after surgery. If normal anatomical structuring can not be achieved during reduction, this may cause joint dislocations, arthritis and loss of function. In small fragmented fractures where reduction can not be performed completely, the anatomical structuring can be supported with the help of an appropriate plate. In cases where plate use is required, it is important to know the proximal ulna structure in detail.

Materials and Methods: This study was carried out on 62 (unspecified gender, 26 right and 36 left ulna) ulnas in the bone collection of Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty, Department of Anatomy. In our study, angle measurements were performed along with the length and width measurements of the proximal ulna.

Results: In our study, the mean total ulna length (UU) was determined as 24.59±2.00 cm. The mean radial notch height (IRY) and width (IRG) measurements were determined as 9.69±1.64 mm and 15.22±2.18 mm, respectively. Trochlear notch depth (ITD) was determined to vary between 7.30 and 13.70 mm (average 10.15 mm). The mean proximal ulna torsion angle (PUTA), varus angle (VA), articular angle (AA), dorsal angle (PUDA), tubercular angle (TA) and olecranon-diaphysis angle (ODA) were determined as 13.40±1.23°, 9.20±1.85°, 20.37±1.02°, 5.85±2.21°, 18.99±0.83°, 15.49±3.10°, respectively.

Conclusions: Implants and prostheses, which are designed considering individual differences, increase the success rate of compatibility in the elbow joint and ensure the proper functioning of the joint.

Keywords: Proximal part of the ulna, Morphometry, Varus angle, Dorsal angle

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Anıl Didem AYDIN KABAKÇI
Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Meram Tıp Fakültesi,
Anatomi Anabilim Dalı,
Konya, TÜRKİYE

E-mail: anil_didem_aydin@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 22.06.2022

Kabul tarihi / Accepted: 20.07.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1134515

Giriş

Subkutan yerleşimli olmaları sebebi ile dirsek eklemine en sık görülen yaralanmalarından birisi olecranon kırıklarıdır. Olecranon kırıkları, tüm proksimal ön kol kırıklarının yaklaşık %20'sini kapsamaktadır. Olecranon kırıklarının çoğu travma sırasında gelen kuvvetin humerus'un distal kısmından ulna'nın proksimal kısmının üzerine doğrudan etkisi veya dolaylı olarak musculus triceps brachii'nin olecranon'a yapışma yerini çekmesi ile gerçekleşir (1-3).

Olecranon kırıkları basit transvers ya da oblik olabileceği gibi trans-olecranon kırıklı çıkıkları ve Monteggia kırıkları şeklinde de görülebilir. Kırığın türü tedavi şeklinin belirlenmesinde en önemli faktördür. Bu bağlamda bireyde kırığa neden olan yaralanma mekanizmasının, travmanın meydana gelme şeklinin ve travmaya maruz kalan bölge anatomisinin detaylıca bilinmesi uygulanacak tedavi planını belirlemede hekimler için kılavuz niteliğindedir (1). Şayet kırık uçlarında herhangi bir yer değiştirme söz konusu değil ise genellikle konservatif tedavi tercih edilmektedir. Ön kolun hareketsiz bir şekilde kalmasını sağlayan bir atel yardımı ile bu tarz kırıklar rehabilite edilebilir. Ancak deplase olmuş kırıklarda cerrahi tedavi ön plana çıkmaktadır (3,4). Deplase kırık paterni olan olgularda, gergi bandı telleri, ulna'nın proksimal bölümü plakları ve intramedüller vidalar kullanılarak fiksasyon sağlanabilir (3,5).

Ulna'nın proksimal bölümünün şekli, kırıkların stabilizasyonunu ve cerrahi sonrası fonksiyonların rehabilitasyonunu etkiler(6). Olecranon kırıklarının fiksasyonu ile ilişkili literatürde çok sayıda çalışma yer almaktadır (7-9). Ancak bu çalışmaların büyük bir çoğunluğunda redüksiyonun doğru olup olmadığını kontrol etmek için objektif anatomik parametrelerden bahsedilmemiştir(2). Redüksiyon sırasında normal anatomik yapılanma sağlanamaz ise bu durum eklem çıkıklarına, artritine ve fonksiyon kaybına neden olabilir. Redüksiyonun tam olarak gerçekleştirilemediği ufak parçalı kırıklarda ise uygun bir plak yardımı ile anatomik yapılanma desteklenebilir. Plak kullanımının gerektiği durumlarda ise ulna'nın proksimal bölümünün yapısının detaylı bilinmesi önemlidir (5).

Bu sebeple, laboratuvarımızda yer alan ulna'ların proksimal kısımlarına ait morfolometrik verilerin ve ulna'nın proksimal bölümünün açılanmalarını detaylı bir şekilde değerlendirerek verilerin literatüre katkı sağlamasını plandığımız bu çalışma tasarlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim dalı'na ait kemik koleksiyonundaki 62 (cinsiyetleri belirsiz, 26 sağ ve 36 sol ulna) adet ulna üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma için gerekli izin Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2022 tarih ve 3844 sayılı kararı ile alındı. Kırığı, deformitesi ve varyasyonel durumları olan ulna'lar çalışma dışında tutuldu. Çalışmada ulna'ya ait ölçümlerin yapılmasında, osteometrik tahta, elektronik dijital kaliper (INCA, DCLA-0605,0.6-150 mm, USA), dijital goniometre (Loyka) ve Image J yazılım programından faydalandı. Ölçüm güvenilirliğini sağlamak ve bireysel değişkenliği en aza indirmek için

aynı araştırmacı tarafından iki kez tekrarlanan ölçümlerin ortalaması alındı.

Ölçüm basamakları

Ulna'ya ait ölçümler, morfolometrik ölçümler ve açı ölçümleri olmak üzere 2 grup altında gerçekleştirildi.

Ulna'nın proksimal bölümünün morfolometrik ölçümleri (Resim 1,2,4)

Toplam ulna uzunluğu (UU): Ulna'nın proksimal ucu ile processus styloideus arası mesafe ölçüldü.

Incisura trochlearis hariç ulna uzunluğu (UU-IT): Processus coronoideus'un ucu ile processus styloideus ulna arasındaki mesafe ölçüldü.

Incisura radialis yüksekliği (IRY): Incisura (inc.) radialis'i oluşturan eklem yüzeyinin en üst ve en alt noktası arasındaki mesafe ölçüldü.

Incisura radialis genişliği (IRG): Inc. radialis'i oluşturan eklem yüzeyinin en sağ ve en sol noktası arasındaki mesafe ölçüldü.

Incisura trochlearis derinliği (ITD): Inc. trochlearis'in en üst ve en alt çıkıntılı noktaları arasından geçen düzlemin alt kısmında kalan derinlik ölçüldü.

Incisura trochlearis genişliği (ITG1-ITG2-ITG3): Inc. trochlearis'in radial, orta ve ulnar tarafta genişliği ölçüldü.

Olecranon genişliği (OG): Olecranon'un en geniş olduğu seviyede sağ ve sol taraf arasındaki mesafe ölçüldü.

Ulna'nın proksimal bölümünün açı ölçümleri (Resim 3,5);

Proximal ulna torsiyon açısı (PUTA): Inc. trochlearis'in üst ucundaki çıkıntı ve olecranon'un en arka ucundan geçen çizgi ile processus coronoideus'un ucu ve inc. trochlearis'in alt parçası üzerinde bulunan çıkıntı boyunca geçen çizgi arasındaki açı ölçüldü.

Varus açısı (VA, mediolateral diyafiz açısı): Corpus ulnae eksenine ile olecranon'un eksenine arasındaki açı ölçüldü.

Artiküler açı (AA): Olecranon'un arka korteksinden geçen çizgi ile inc. trochlearis'in üst ve alt tarafındaki çıkıntılardan geçen çizgi arasındaki açı ölçüldü.

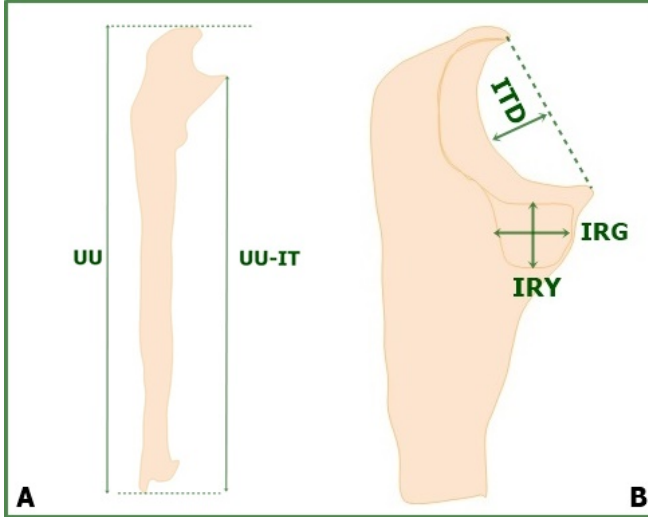
Proximal ulna dorsal açısı (PUDA): Olecranon'un posterior'una yerleştirilen teğet çizgi ile corpus ulnae'nin margo posterior'u boyunca uzanan hat arasındaki açı ölçüldü.

Tüberkül açısı (TA): Olecranon'un arka korteksinden geçen çizgi ile tuberculum ulnae ile ulna proksimalinin en belirgin üst ucundan geçen çizgi arasındaki açı ölçüldü.

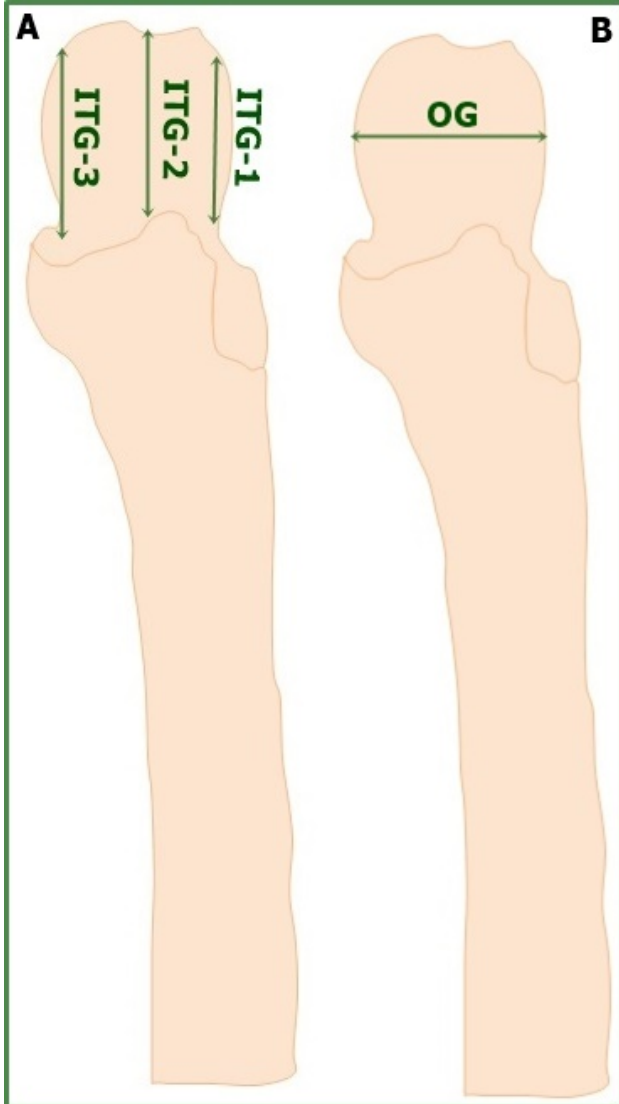
Olecranon-diyafiz açısı (ODA): Mediolateral diyafiz eksenine ile inc. trochlearis'in üst ve alt tarafındaki çıkıntılardan geçen çizgi arasındaki açı ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

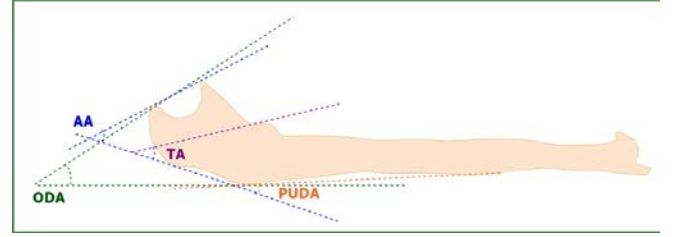
Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 21.0 (IBM, New York, USA) yazılım programı ile değerlendirildi. Elde edilen veriler hem tanımlayıcı (ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler) hem de kantitatif (Korelasyon testi) analiz yöntemleri ile değerlendirildi.



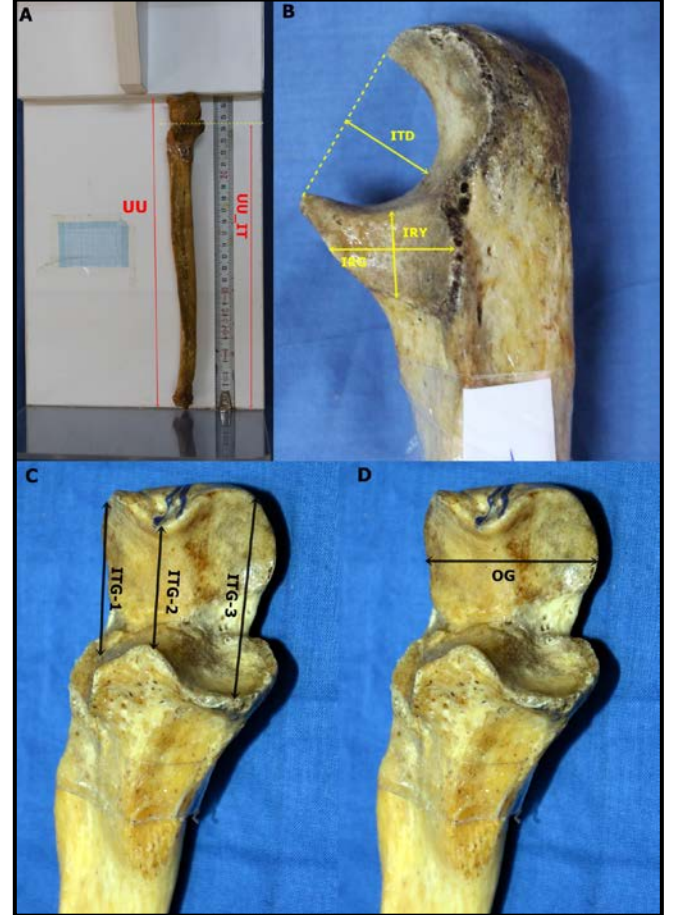
Resim 1: Proximal ulna'ya ait morfometrik ölçümler. A: Toplam ulna uzunluğu (UU) ile inc. trochlearis hariç ulna uzunluğu (UU_IT), B: Inc. radialis yüksekliği ve genişliği (IRY, IRG) ile inc. trochlearis derinliği (ITD)



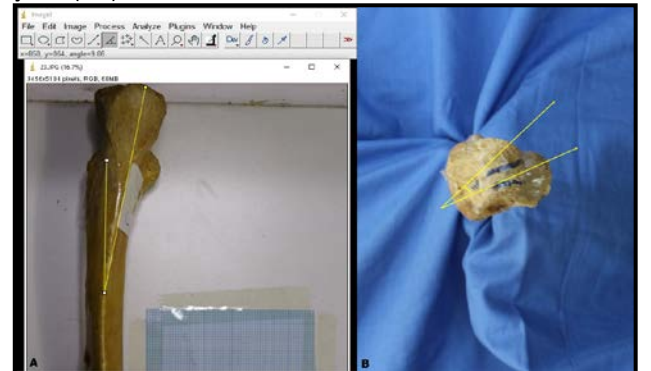
Resim 2: Proximal ulna'ya ait morfometrik ölçümler. A: Inc. trochlearis'in radial (ITG-1), orta (ITG-2) ve ulnar (ITG-3) taraftan genişlik ölçümleri, B: Olecranon genişliği (OG)



Resim 3: Proximal ulna'ya ait açı ölçümleri (AA: Artiküler açı, ODA: Olecranon-diyafiz açısı, TA: Tüberkül açısı, PUDA: Ulna'nın proksimal bölümünün dorsal açılanması)



Resim 4: A: Total ulna (UU) ve inc. trochlearis hariç ulna uzunluğu (UU_IT), B: Inc. radialis yüksekliği (IRY) ve genişliği (IRG), Inc. trochlearis derinliği (ITD), C: Inc. trochlearis'in radial (ITG-1), orta (ITG-2) ve ulnar (ITG-3) taraftan genişlik ölçümleri, D: Olecranon genişlik ölçümü (OG)



Resim 5: A: Varus açısı (VA), B: Ulna'nın proksimal bölümünü torsiyon açısı (PUTA)

Bulgular

Bu çalışma 62 adet ulna'nın proksimal bölümü (26 sağ ve 36 sol) üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen ulna'lardan 12 tanesinin distal kısımlarında kırık veya deformite olmasından dolayı sadece UU ve UU_IT parametrelerinin ölçümlerinde 50 adet ulna kullanılmıştır. Çalışmamızda toplam ulna uzunluğu (UU) ortalama 24.59 ± 2.00 cm olarak belirlenmiştir. Sağ taraf ulna'larda UU ortalama 24.43 ± 1.77 cm, sol taraf UU ise ortalama 24.70 ± 2.18 cm olarak belirlenmiştir. Inc. trochlearis hariç ortalama ulna uzunluğu ise (UU_IT) sağ taraf ulna'larda 21.52 ± 1.62 mm, sol taraf ulna'larda ise 21.96 ± 2.01 mm (totalde: 21.78 ± 1.85 mm) olarak belirlenmiştir. Inc. radialis yükselik (IRY) ve genişlik (IRG)

ölçümleri tüm ulna'larda ortalama olarak sırasıyla 9.69 ± 1.64 mm ve 15.22 ± 2.18 mm olarak belirlenmiştir. Bütün ulna'lardan elde edilen IRY ve IRG değerlerinin, sağ ve sol taraf ulna'lar için de benzer değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir. Inc. trochlearis derinliğinin (ITD) ise 7.30 ile 13.70 mm (ortalama 10.15 mm) arasında değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda inc. trochlearis genişliği radial, orta ve ulnar tarafta olmak üzere 3 farklı yerden ölçülmüştür. Çalışma sonuçları inc. trochlearis'in tüm ulna'larda radial tarafta daha geniş olduğunu göstermiştir. Olecranon genişliği ise (OG) ortalama olarak 25.47 ± 2.76 mm olarak belirlenmiştir (Tablo 1 ve 2).

Tablo 1. Ulna'nın proksimal bölümü'ne ait morfometrik parametrelerin minimum-maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri (n: örnek sayısı, ort: Ortalama, SS: Standart sapma değeri)

Parametreler	n	Minimum	Maximum	Ort.	S.S.
UU	50	21.00	28.70	24.59	2.00
UU_IT	50	18.50	25.50	21.78	1.85
IRY	62	6.90	13.10	9.69	1.64
IRG	62	11.30	19.90	15.22	2.18
ITD	62	7.30	13.70	10.15	1.37
ITG_1	62	19.60	31.70	25.35	2.72
ITG_2	62	15.40	29.20	22.57	2.43
ITG_3	62	16.40	26.40	22.36	2.05
OG	62	20.90	32.10	25.47	2.76

(UU: Toplam ulna uzunluğu, UU_IT: Inc. trochlearis hariç ulna uzunluğu, IRY: Inc. radialis yükseliği, IRG: Inc. radialis genişliği, ITD: Inc. trochlearis derinliği, ITG1, ITG2, ITG3: Incisura trochlearis'in radial, orta ve ulnar tarafta genişlikleri, OG: Olecranon genişliği, sadece toplam ulna uzunluğu cm cinsinden, diğerleri mm cinsinden verilmiştir).

Tablo 2. Sağ ve sol taraf ulna'nın proksimal bölümü'ne ait morfometrik parametrelerin minimum-maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri (n: örnek sayısı, ort: Ortalama, SS: Standart sapma değeri)

Taraf	Parametreler	n	Minimum	Maximum	Ort.	S.S.
SAĞ	UU	21	22.00	28.00	24.43	1.77
	UU_IT	21	19.20	24.60	21.52	1.62
	IRY	26	6.90	11.90	9.56	1.56
	IRG	26	11.30	19.90	15.46	2.04
	ITD	26	7.30	11.70	10.02	1.03
	ITG_1	26	20.10	29.10	24.22	2.64
	ITG_2	26	19.30	27.00	22.53	2.25
	ITG_3	26	19.50	26.10	22.92	1.82
	OG	26	20.90	30.80	24.87	2.56
	SOL	UU	29	21.00	28.70	24.70
UU_IT		29	18.50	25.50	21.96	2.01
IRY		36	7.10	13.10	9.78	1.71
IRG		36	11.60	19.50	15.05	2.28
ITD		36	7.40	13.70	10.25	1.57
ITG_1		36	19.60	31.70	26.17	2.50
ITG_2		36	15.40	29.20	22.60	2.58
ITG_3		36	16.40	26.40	21.96	2.14
OG		36	21.20	32.10	25.91	2.84

(UU: Toplam ulna uzunluğu, UU_IT: Inc. trochlearis hariç ulna uzunluğu, IRY: Inc. radialis yükseliği, IRG: Inc. radialis genişliği, ITD: Inc. trochlearis derinliği, ITG1, ITG2, ITG3: Incisura trochlearis'in radial, orta ve ulnar tarafta genişlikleri, OG: Olecranon genişliği, sadece toplam ulna uzunluğu cm cinsinden, diğerleri mm cinsinden verilmiştir).

Çalışmamızda ulna'nın proksimal bölümü'ne ait açılmalar (PUTA, VA, AA, PUDA, TA, ODA) ölçülmüştür. Tüm ulna'larda ortalama PUTA, VA, AA, PUDA, TA, ODA açıları sırasıyla $13.40 \pm 1.23^\circ$, $9.20 \pm 1.85^\circ$, $20.37 \pm 1.02^\circ$, $5.85 \pm 2.21^\circ$, $18.99 \pm 0.83^\circ$, $15.49 \pm 3.10^\circ$ olarak belirlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda bu açıların ortalama değerlerinin sağ ve sol taraf ulna'larda ayrı ayrı değerlendirildiğinde benzer olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3 ve 4).

Çalışmamızda proksimal ulna'ya ait parametrelerin birbirleri ile olan ilişkisi Pearson Correlation testi yardımı ile değerlendirilmiştir. Birçok parametre arasında anlamlı ilişki olduğu gözlenmiştir (Tablo 5). En yüksek korelasyon UU ile UU_IT parametreleri arasında ($r=0.987$) arasında gözlenmiştir. Ayrıca PUTA ile PUDA parametreleri arasında ters yönde bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($r=-0.267$) (Tablo 5).

Tablo 3. Proksimal ulna açıları(N: örnek sayısı, ort: Ortalama, SS: Standart sapma değeri)

Parametreler	n	Minimum	Maximum	Ort.	S.S.
PUTA(°)	62	11.70	17.40	13.40	1.23
VA(°)	62	6.10	14.10	9.20	1.85
AA(°)	62	18.50	22.70	20.37	1.02
PUDA(°)	62	2.40	11.00	5.85	2.21
TA(°)	62	17.50	21.20	18.99	0.83
ODA(°)	62	10.50	23.70	15.49	3.10

(PUTA:Proximal ulna torsiyon açısı, VA:Varus açısı, AA:Artiküler açı, PUDA:Proximal ulna dorsal açısı, TA:Tüberkül açısı, ODA:Olecranon-diyafiz açısı)

Tablo 4. Sağ ve sol Ulna'nın proksimal bölümü açıları (n: örnek sayısı, ort: Ortalama, SS: Standart sapma değeri)

Taraf	Parametreler	n	Minimum	Maximum	Ort	SS
SAĞ	PUTA(°)	26	11.70	17.40	13.40	1.30
	VA(°)	26	7.00	14.10	9.63	1.88
	AA(°)	26	19.00	22.70	20.62	0.98
	PUDA(°)	26	2.60	11.00	6.15	2.30
	TA(°)	26	17.50	21.20	19.03	1.01
	ODA(°)	26	10.50	20.30	15.85	2.77
SOL	PUTA(°)	36	12.00	16.70	13.40	1.20
	VA(°)	36	6.10	13.90	8.89	1.80
	AA(°)	36	18.50	22.10	20.18	1.01
	PUDA(°)	36	2.40	10.20	5.63	2.15
	TA(°)	36	17.50	20.30	18.96	0.69
	ODA(°)	36	10.80	23.70	15.23	3.34

(PUTA:Proximal ulna torsiyon açısı, VA:Varus açısı, AA:Artiküler açı, PUDA:Proximal ulna dorsal açısı, TA:Tüberkül açısı, ODA:Olecranon-diyafiz açısı)

Tablo 5. Ulna'nın proksimal bölümü'ne ait parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi (r=korelasyon katsayısı, p=anlamlılık değeri)

PARAMETRELER	ODA	TA	PUDA	AA	VA	PUTA	OG	ITG_3	ITG_2	ITG_1	ITD	IRG	IRY	UU_IT	UU
UU	r ,214 p ,135	,509** ,000	-,031 ,831	,750** ,000	,341* ,015	,111 ,441	,462** ,001	,658** ,000	,666** ,000	,576** ,000	,665** ,000	,546** ,000	,575** ,000	,987** ,000	1
UU_IT	r ,222 p ,120	,500** ,000	-,094 ,515	,711** ,000	,340* ,016	,105 ,466	,437** ,001	,595** ,000	,645** ,000	,581** ,000	,654** ,000	,518** ,000	,572** ,000	1	
IRY	r ,395** p ,001	,263* ,039	-,083 ,521	,544** ,000	,341** ,007	,079 ,543	,525** ,000	,381** ,002	,365** ,004	,341** ,007	,573** ,000	,609** ,000	1		
IRG	r ,267* p ,036	,349** ,005	-,140 ,279	,495** ,000	,238 ,062	,164 ,203	,492** ,000	,319* ,011	,315* ,013	,251* ,049	,409** ,001	1			
ITD	r ,175 p ,174	,374** ,003	,126 ,331	,665** ,000	,198 ,123	-,135 ,295	,597** ,000	,588** ,000	,564** ,000	,586** ,000	1				
ITG_1	r ,070 p ,588	,321* ,011	,094 ,466	,393** ,002	,191 ,137	-,122 ,344	,386** ,002	,482** ,000	,628** ,000	1					
ITG_2	r ,247 p ,053	,172 ,181	-,067 ,607	,589** ,000	,238 ,062	-,005 ,969	,312* ,014	,745** ,000	1						
ITG_3	r ,340** p ,007	,307* ,015	,072 ,579	,682** ,000	,346** ,006	,056 ,665	,397** ,001	1							
OG	r ,311* p ,014	,390** ,002	,028 ,830	,455** ,000	,114 ,377	-,006 ,964	1								
PUTA	r ,000 p ,998	-,064 ,623	-,267* ,036	,122 ,344	,014 ,916	1									
VA	r ,221 p ,084	,140 ,278	,007 ,954	,334** ,008	1										
AA	r ,385** p ,002	,495** ,000	,087 ,501	1											
PUDA	r -,118 p ,362	,021 ,871	1												
TA	r ,058 p ,652	1													
ODA	r 1 p														

**p=0.01 düzeyinde anlamlılık, *p=0.05 düzeyinde anlamlılık

Tartışma

Proksimal ulna kırıkları, basit olecranon kırıklarından daha karmaşık Monteggia kırıklarına ya da dirseğin stabilizasyonunu sağlayan ana yapıların zarar görmesine bağlı Monteggia benzeri lezyonlara kadar geniş bir spektrumda dağılım göstermektedir. Bu kırıklar yaşamın her aşamasında üst ekstremitede görülebilen kırıklardır. Bu kırıkların tedavisinde birincil amaç dirsek fonksiyonunun herhangi bir kısıtlanma olmadan yerine getirilebilmesini sağlamaktır (1-4). Proksimal ulna'ya ait anatomik yapının bilinmesi, kırıkların stabilize edilmesinde ve cerrahi sonrasında da dirsek eklemi rehabilitasyonunda önem arz etmektedir. Tedavi sırasında uygun olmayan bir kemik rekonstrüksiyonu, dirsekte kronik ağrı, fonksiyon kaybı ve ilerleyici eklem dejenerasyonu ile sonuçlanabilir (2,3). Çalışmamızda kırık fiksasyonlarında redüksiyona yardımcı olabilecek anatomik parametrelere ait veriler elde edilmiştir.

Total ulna uzunluğu

Çalışmamızda total ulna uzunluğu ortalama 24.59±2.00 cm olarak belirlenmiştir. Bu uzunluk, Beşer ve ark.(3)'ları tarafından ortalama 25.05±1.49 cm, Öztürk ve ark.(2)'ları tarafından ortalama 251.02±16.23 mm, Erdem (10) tarafından ise ortalama 25.06±1.75 cm olarak belirlenmiştir. Türk popülasyonunda kuru kemik ulna'lara ait total uzunluk ölçümleri karşılaştırıldığında verilerin birbirleri ile uyumlu olduğunu görmekteyiz.

Singh ve ark.(11)'ları, 100 kuru kemik ulna'da total ulna uzunluğunu ortalama 26.11±1.69 cm olarak belirlemişlerdir. Ndou ve Schepartz (12), kuru humerus ve ulna'ya ait birçok morfolojik özelliği farklı etnik gruplarda incelemişlerdir. Çalışmalarında toplam ulna uzunluğunu beyaz ırkta ortalama 258.49±17.33 mm; karışık ırkta ortalama 249.23±20.07 mm ve siyahi ırkta ise ortalama 261.01±18.77 mm olarak belirlemişlerdir. Ayrıca çalışmalarında total ulna uzunluğunun en yüksek siyahi ırkta ardından beyaz ve karışık ırkta olduğunu vurgulamışlardır.

Literatürde total ulna uzunluğuna ait kadavra ve CT çalışmaları da mevcuttur. Grechenig ve ark.(13)'ları 54 kadavraya ait ön kolda proksimal ulna'nın ön açılanmasını inceledikleri çalışmalarında total ulna uzunluğunu ortalama 26.2 cm olarak ifade etmişlerdir. Bir başka kadavra üzerinde araştırma yapan Wang ve ark.(14)'larının çalışmalarında ise 39 kadavraya ait ön kolda total ulna uzunluğu ortalama 26.0 cm olarak belirtilmiştir. Akpınar ve ark.(15)'ları, Türk popülasyonuna ait 44 kadavrada ise total ulna uzunluğunu ortalama 25 cm olarak belirlemişlerdir. Hopf ve ark.(16)'ları 100 ulna'ya ait CT görüntülerinde ortalama ulna uzunluğu 253.6±19.9 mm olarak belirlemişlerdir. Sonuç olarak çalışmamızdan elde edilen verilerin Türk popülasyonunda hem kuru kemikler hem de kadavra üzerinde yapılan çalışmalar ile beraber Hopf ve ark.(16)'larının CT çalışmalarından elde edilen veriler ile uyumlu olduğu ancak diğer popülasyonlardan elde edilen verilerden düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda total ulna uzunluğu ile birçok parametre arasında farklı düzeylerde ilişki bulunurken, özellikle inc. trochlearis hariç ulna uzunluğu arasında yüksek derecede bir ilişki tespit

edilmiştir ($r=0.987$). Grechenig ve ark.(13)'ları, çalışmalarında ulna uzunluğu ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamışlardır.

Incisura trochlearis hariç ulna uzunluğu

Çalışmamızda inc. trochlearis hariç ulna uzunluğu ortalama 21.78±1.85 cm olarak belirlenmiştir. Bu uzunluk, Beşer ve ark.(3)'ları tarafından ortalama 22.05 cm, Öztürk ve ark.(2)'ları tarafından ise ortalama 223.49 mm olarak tespit edilmiştir. Çalışma sonuçlarımızın diğer araştırmacıların sonuçları ile uyumlu olduğunu görmekteyiz.

Incisura radialis yüksekliği ve genişliği

IRY ve IRG parametreleri, literatürde sınırlı sayıda araştırmacı tarafından değerlendirilmeye alınmıştır. Inc. radialis yüksekliği (IRY), Cowal ve Pastor (17), Beşer ve ark.(3)'ları ile Öztürk ve ark.(2)'ları tarafından sırasıyla ortalama 10.59 mm (11.29 mm erkekler, 9.90 mm kadınlar için), 9.9 mm ve 12.0 mm olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise ortalama IRY 9.69 mm olarak belirlenmiştir. Çalışmamızdan elde edilen veriler diğer araştırmacılar ile kıyaslandığında Öztürk ve ark.(2)'ları ile Cowal ve Pastor (17)'ün çalışmalarından elde edilen verilere oranla düşük, Beşer ve ark.(3)'larının çalışmaları ile uyumlu olarak gözlenmiştir. Kadavraya ait kolların CT görüntüleri üzerinde çalışma yapan Wegmann ve ark.(18)'ları ise ortalama IRY'yi 12 mm olarak belirlemişlerdir.

Benzer şekilde IRG genişliği ise Beşer ve ark.(3)'ları ile Öztürk ve ark.(2)'ları tarafından sırasıyla 14.8 mm ve 18.5 mm olarak belirlenmiştir. Sakae (19) ise çalışmasında ortalama IRG'yi kadınlarda 16.25 mm ve erkeklerde ortalama 19.23 mm; Monum ve ark.(20)'ları ise sağ taraf ulna'larda ortalama 20.07 mm ve sol taraf ulna'larda ortalama 19.19 mm olarak tespit etmişlerdir. Cowal ve Pastor (17)'ün çalışmalarında da IRG ölçümleri yapılmıştır; fakat gözlemci içi hata analizinden elde edilen sonuçlar bu ölçümün güvenilirliğinin olmadığını göstermesinden dolayı çalışmaya alınamamıştır. Çalışmamızda ise ortalama IRG 15.22 mm olarak belirlenmiştir. Çalışma sonuçlarımızın Beşer ve ark.(3)'larının çalışma sonuçları ile uyumlu olduğu, diğer araştırmacıların sonuçlarından ise düşük olduğu gözlenmiştir.

Incisura trochlearis derinliği ve genişliği

Ndou and Schepartz (12), farklı popülasyonlar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında ITD'nin siyahi ırkta beyaz ve melez ırka oranla daha büyük olduğunu ve gruplar arasındaki farkın anlamlı ($p<0.001$) olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca çalışmalarında beyaz ırk, melez ve siyahi ırkta ortalama ITD'yi sırasıyla 11.45 mm, 11.18 mm ve 11.78 mm olarak belirlemişlerdir. Sakae (19), ortalama ITD'yi erkek bireylerde 12.08 mm ve kadın bireylerde ise ortalama 10.41 mm olarak ifade etmiştir. Öztürk ve ark.(2)'ları ortalama ITD'yi 11.57 mm olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda bu ölçüm ortalama 10.15 mm olmak ile beraber diğer araştırmacıların ça-

lişmalarında elde edilen verilere oranla düşük olarak gözlenmiştir.

Wadia ve ark.(21)'leri olecranon kırıklarında en çok etkilenen parametrenin ITG-2 olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca rekonstrüksiyon içinde bu parametrenin çok önemli olduğunu vurgulamışlardır. Parçalı kırıkların intramedüller vidalarla sıkıştırılması sırasında ITG kısıtlaması olabilir. Bu komplikasyon eklem hareket açıklığının bozulmasına neden olabilir. Bu nedenle inc. trochlearis'e ait ölçümlerin detaylı bilinmesi önemlidir. Beşer ve ark.(3)'leri ulnar tarafta inc.trochlearis genişliğini (ITG-3) ortalama 29.4 mm ve radial tarafta inc.trochlearis genişliğini (ITG-1) ortalama 24.4 mm olarak belirlemişlerdir. Ayrıca çalışmalarında ITG-2'yi 17.4 mm ile 26.4 mm arasında değişen ortalama 22.3 mm olarak belirlemişlerdir. Wadia ve ark.(21)'leri ise 100 önkola ait radyografik görüntülerde ortalama ITG-2 değerini 24.7 mm olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızda ITG-1, ITG-2 ve ITG-3 parametreleri sırasıyla; 25.35mm, 22.57 mm ve 22.36 mm olarak belirlenmiştir. ITG-2 parametresinden elde edilen veriler diğer araştırmacılar ile karşılaştırıldığında, sonuçlarımızın Beşer ve ark.(3)'lerinden yüksek, ancak Wadia ve ark.(21)'lerinin sonuçlarına oranla düşük olduğu gözlenmiştir.

Olecranon genişliği

Beşer ve ark.(3)'leri, ortalama olecranon genişliğini 23.1 mm olarak belirlemişlerdir. Monum ve ark.(20)'leri ise ortalama olecranon genişliğini sağ tarafta 20.31 mm ve sol tarafta ortalama 21.27 mm olarak tespit etmişlerdir. Cowal ve Pastor (17)ise bu ölçümü erkeklerde ortalama 25.08 mm ve kadınlarda ortalama 21.93 mm olarak ifade etmişlerdir. Ayrıca çalışmalarında olecranon genişliğinin istatistiksel olarak cinsler arasında anlamlı farklılık oluşturduğunu belirtmişlerdir ($p<0.000$). Çalışmamızda ortalama olecranon genişliği 25.47 mm olarak tespit edilmiştir. Literatürde bahsedilen kemik çalışmaları ile çalışma sonuçlarımız karşılaştırıldığında sonuçların birbirleri ile uyumlu olmadığını görmekteyiz. Bu çalışmaların hepsinde kuru kemik ulna ve ölçüm için dijital kaliper kullanılmıştır. Farklı sonuçlar ile karşılaşılmasına farklı popülasyonlar üzerinde ölçüm yapılması, kullanılan kemiklerin yaş aralıklarının farklı olması ve ölçüm sırasında ölçümün olecranon'un korteks kısmının lateral veya medial kenarlarında mı ölçüm yapıldığı yoksa eklem yüzeyinin lateral veya medial kenarlarından mı ölçüm yapılmasının neden olabileceği düşünülmüştür.

Varus açısı

Proksimal ulna'nın 1/3'lük kısmının anteromedial açılanması olarak bilinen varus açısı (VA), geniş bir aralıkta bireysel farklılıklar gösteren bir açıdır. Olecranon kırıklarında, uygulanacak anatomik plağın normal bir varus açılanmasına yakın bir açıya sahip olması redüksiyonun başarı oranını arttırmaktadır (3,5). Bu nedenle bu açılanmanın bireysel farklılıkları önemlidir. Kuru kemik ulna'larda çalışma yapan Öztürk ve ark.(2)'leri bu açıyı ortalama 12.48°, Beşer ve ark.(3)'leri ortalama 9.3°, Erdem (10) ortalama 13.82° olarak belirlemiş-

lerdir. Çalışmamızda ise bu açı ortalama 9.2° (6.1°-14.1° aralığında değişen) olarak gözlenmiştir. Elde ettiğimiz değerler Erdem (10)'in çalışması ile uyumlu olmak ile beraber diğer araştırmacılar düşük olarak gözlenmiştir. Varus açısı, Hintli popülasyon üzerinde çalışma yapan Singh ve ark.(11)'leri tarafından ortalama 10.78° olarak belirlenmiştir.

Grechenig ve ark.(13)'leri kırık tedavisinde plak kullanımının etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında 54 kadavraya ait ön kolda VA'yı ortalama olarak 17.5° (11°-23° arasında değişen) olarak belirlemişlerdir. 74 kadavra'ya ait ön kolda araştırma yapan bir diğer araştırma ekibi Windisch ve ark.(6)'leri ise VA'yı ortalama 17.7° (11°-28° arasında değişen) olarak belirlemişlerdir. Puchwein ve ark. (22)'leri 40 ön kol kemiğine ait 3 boyutlu görüntülerde plak uyumluluğunu araştırdıkları çalışmalarında ortalama VA'yı 14.3° (5.8°-21.2° arasında değişen) olarak tespit etmişlerdir. Kuru kemik ulna'lar üzerinde anatomik plak uyumluluğunu araştıran bir diğer araştırma ekibi de Totlis ve ark.(5)'dir. Çalışmalarında ortalama VA'yı 8.48° olarak belirlemişlerdir. 20 kadavraya ait 3D CT görüntülerinde proksimal ulna açılanmalarını araştıran Yong ve ark.(23)'leri ise VA'nın 7.9° ile 17.7° arasında geniş bir yelpazede değişkenlik gösterdiğini ve ortalama olarak 12.1° olduğunu vurgulamışlardır. Hopf ve ark.(16)'leri 100 ulna'ya ait CT görüntülerinde VA'yı ortalama 12.4° olarak tespit etmişlerdir. CT görüntüleri üzerinde çalışma yapan Jarvie ve ark.(24)'leri tarafından ise bu açı ortalama 10.5° olarak belirlenmiştir.

Araştırmacılara ait VA ölçümleri farklılık göstermektedir. Bu durum araştırmacıların açı ölçümlerinde kullandıkları referans noktaların farklı olmasından kaynaklanabildiği gibi (çalışmamızda ulna'nın orta shaft eksenini seçildi), bu açının aynı popülasyonda cinsler arasında da değişkenlik göstermesinden kaynaklanabilir. Bu bağlamda, proksimal ulna kırıklarının restorasyonunda ve internal fiksasyonunda plağın uyumlu bir şekilde tasarlanabilmesi için bireysel farklılıklar dikkate alınmalıdır. Doğru olmayan anatomik redüksiyon ön kol fonksiyonunda kayba yol açabilir (25).

Proximal ulna dorsal açısı (PUDA)

Ulna, proksimal ulna dorsal açılanması olarak adlandırılan fizyolojik bir dorsal apex'e sahiptir. Kuru kemikler üzerinde değerlendirme yapan Öztürk ve ark.(2)'leri, Beşer ve ark.(3)'leri ile Erdem (10) tarafından bu açı ortalama olarak sırasıyla 5.9°, 8°,9.12° olarak belirlenmiştir. Hint popülasyonuna ait kuru kemik ulna'larda araştırma yapan Singh ve ark.(11)'leri ise PUDA'yı ortalama 8.06° olarak belirlemişlerdir.

Savakkanavar ve Babu (26), 60 ön kol radyografileri üzerinde PUDA'yı ortalama olarak sağ tarafta 5.6°, sol tarafta ise 5.1° olarak belirlemişlerdir. İlave olarak PUDA'nın sağ taraf için cinsler açısından istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmediğini ancak sol tarafın anlamlı olduğunu vurgulamışlardır. Grechenig ve ark.(13)'leri, bu açıyı 1° ile 14° arasında değişen bir aralıkta ortalama olarak 4.5° olarak ifade etmişlerdir. Ayrıca

çalışmalarında VA ile PUDA arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık bulamamışlardır. Puchwein ve ark.(22)'leri, CT görüntülerinde PUDA'nın 1° ile 11.2° arasında değişkenlik gösterdiğini ifade etmişlerdir. Ortalama PUDA değerini ise 6.2° olarak vurgulamışlardır. Puchwein ve ark.(22)'lerinin çalışmalarına benzer şekilde Hopf ve ark.(16)'ları da CT görüntüleri üzerinde PUDA değerini ortalama 6.4° olarak belirlemişlerdir. Puchwein ve ark.(22)'leri ile Hopf ve ark.(16)'larının aksine Yong ve ark.(23), 20 kadavraya ait 3D CT görüntülerinde PUDA'yı ortalama 4.3° olarak tespit etmişlerdir. Jarvie ve ark.(24)'lerinin çalışmalarında ise 59 ulna'ya ait CT görüntüsü üzerinde PUDA ortalama olarak 3.7° olarak tespit edilmiştir. PUDA, Totlis ve ark.(5)'leri tarafından 8.49° olarak belirlenmiştir (Tablo 6). Rouleau ve ark.(27)'leri bilateral ön kol radyografilerinde PUDA'yı ortalama 5.7° (0°-14° arasında değişen) olarak tespit etmişlerdir. Ön kol radyografilerinde çalışma yapan Reddy ve Garikapati (28) ise sağ taraf PUDA'yı

ortalama 5.7°, sol taraf PUDA'yı ortalama 5.5° olarak belirlemişlerdir.

Proximal ulna torsiyon açısı

Ulna, olecranon tarafından bakıldığında dirsek ekleminin fleksiyon ve ekstensiyon hareketinin bir miktar spiral şekilde olmasını sağlayan belirli bir burkulma derecesine sahiptir. Bu açı olecranon'un arka yüzünün sapma açısıdır. Bu açıya torsiyon açısı denilmektedir (23). Bu açı, femuru'un anteversiyon açısına ve humerus'un retroversiyon açısına benzemektedir (3). Proksimal ulna'nın sahip olduğu bu torsiyon açısı, anatomik olarak önceden şekillendirilmiş plakların, proksimal ulnar kırığın fiksasyonu için kullanımında uyumun başarı oranını azaltmaktadır (23). Kuru kemikler üzerinde değerlendirme yapan Öztürk ve ark.(2)'leri ile Beşer ve ark.(3)'leri tarafından bu açı ortalama olarak sırasıyla 14.64°, 11.1° olarak belirlenmiştir. Yong ve ark.(23)'leri ise bu açıyı ortalama 22.5° olarak belirlemişlerdir.

Tablo 6. Proksimal ulna'ya ait varus, dorsal ve torsiyon açılarının araştırmacıların çalışmalarından elde edilen değerleri

Araştırmacılar	Örneklem	Varus açısı (VA)	Proksimal ulna dorsal açısı (PUDA)	Proksimal ulna torsiyon açısı (PUTA)
Öztürk ve ark.(2)	25 kuru kemik ulna	12.48°	5.9°	14.64°
Beşer ve ark.(3)	50 kuru kemik ulna	9.3°	8°	11.1°
Erdem (10)	82 kuru kemik ulna	13.82°	9.12°	-
Grechening ve ark.(13)	57 kadavra'ya ait ön kol	17.5°	4.5°	-
Windisch ve ark.(6)	74 kadavraya ait ön kol	17.7°	-	-
Puchwein ve ark.(22)	40 önkola ait CT	14.3°	6.2°	-
Totlis ve ark.(5)	200 kuru kemik ulna	8.48°	8.49°	-
Hopf ve ark.(16)	100 ulna CT görüntüsü	12.4°	6.4°	-
Yong ve ark.(23)	20 kadavraya ait 3D CT görüntüleri	12.1°	4.3°	22.5°
Savakkanavar ve ark.(26)	60 ön kol radyografisi	-	5.6° (sağ taraf) 5.1° (sol taraf)	-
Rouleau ve ark.(27)	100 ön kol radyografisi (bilateral)	-	5.7°	-
Reddy ve Garikapati (28)	56 ön kol grafisi	-	5.7° (sağ taraf) 5.5° (sol taraf)	-
Sing ve ark.(11)	100 kuru kemik ulna	10.78°	8.06°	-
Jarvie ve ark.(24)	59 ulna CT görüntüsü	10.5°	3.7°	-
Bizim çalışmamız	62 kuru kemik ulna	9.2°	5.85°	13.4°

Çalışmamızda ise proksimal ulna torsiyon açısı ortalama 13.4° olarak tespit edilmekle beraber sonuçlarımız Öztürk ve ark.(2)'leri ile Beşer ve ark.(3)'lerinin çalışmalarına yakındır. Ancak Yong ve ark.(23)'lerinin sonuçları ile karşılaştırıldığında uyumsuz olarak görülmüştür. Ölçümlerde kullanılan tekniklerin ve materyallerin birbirinden farklı olmasının bu duruma neden olabileceği öngörülmüştür.

Diğer açılar (Olecranon-diyafiz açısı, Tüberkül ve artiküler açısı)

Olecranon diyafiz açısı, tüberkül açısı ve artiküler açısı, Beşer ve ark.(3)'leri tarafından ortalama olarak sırasıyla, 19.3°, 20.3° ve 27.7° olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu açılar ortalama olarak sırasıyla 15.49°, 18.99° ve 20.37° olarak belirlenmiştir. Çalışmamızdan elde edilen veriler Beşer ve ark.(3)'lerinin çalışmalarına oranla düşük bulunmuştur.

Proksimal ulna'nın morfometrik yapısına ait bilgiler ulna kırıkları cerrahisi ve cerrahi sonrası ulna fonksiyonlarının rehabilitasyonunda önem arz etmektedir. Bireysel farklılıkların göz önüne alınarak tasarlandığı implant ve protezler dirsek eklemindeki uyumun başarı oranını arttırmakta ve eklemin fonksiyonunun düzgün olarak yerine getirilmesini sağlamaktadır. Bu bağlamda çalışmamızdan elde edilen verilerin klinisyenlere katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Çalışmanın sınırlılıkları

Çalışmamızın ön önemli kısıtlılığı kemiklerin cinsiyetlerinin bilinmemesidir. Morfolojik ölçümlerin cinsiyete göre karşılaştırılması, daha sonraki çalışmalarda cinsel dimorfizm için bir rehber olabilir.

Etik onam: Çalışma için etik onam Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2022 tarih ve 3844 sayılı kararı ile alındı.

Yazar Katkıları:

Konsept: A.D.A.K.

Literatür Tarama: A.D.A.K.

Tasarım: A.D.A.K.

Veri toplama: A.D.A.K.

Analiz ve yorum: A.D.A.K.

Makale yazımı: A.D.A.K.

Eleştirel incelenmesi: A.D.A.K.

Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Yok

Kaynaklar

1. Aykut S, Özkan Y. Olecranon kırıkları ve transolecranon kırıklı çıkıkları. *TOTBİD Dergisi*.2014;12:72-79.
2. Öztürk K, Özdemir B, Dursun A, Kastamoni Y, Albay S.Proksimal ulna'nın anatomik mimarisi ve açılanmaları. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2021; 28(3):419-426.
3. Beşer CG, Demiryürek D, Özsoy H, Erçekmak B, Hayran M, Kızılay O ve ark. Redefining the proximal ulna anatomy. *Surgical and Radiologic Anatomy*.2014;36(10):1023-1031.
4. Gökçay Eİ, Çabuk H, Kalkar İ, Tekin AÇ, Büyükkurt CD. Basit ve Parçalı Olecranon Kırıklarında Plak Vida Osteosentez ile Gergi Bandı Tekniğinin Klinik Karşılaştırması. *Okmeydanı Tıp Dergisi*.2016;32(1):19-23.
5. Totlis T, Anastasopoulos N, Apostolidis S, Paraskevas G, Terzidis I, Natsis K. Proximal ulna morphometry: which are the "true" anatomical preshaped olecranon plates? *Surgical and Radiologic Anatomy*.2014;36(10):1015-1022.
6. Windisch G, Clement H, Grechenig W, Tesch NP, Pichler W. The anatomy of the proximal ulna. *Journal of shoulder and elbow surgery*.2007;16(5):661-666.
7. Bailey CS, MacDermid J, Patterson SD, King GJ. Outcome of plate fixation of olecranon fractures. *Journal of orthopaedic trauma*.2001;15(8):542-548.
8. Lavigne G ve Baratz B. Fractures of the olecranon. *Journal of the American Society for Surgery of the Hand*.2004;4(2):94-102.
9. Nowinski RJ, Nork SE, Segina DN, Benirschke SK. Commi-nuted fracture-dislocations of the elbow treated with an AO wrist fusion plate. *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)*.2000;378:238-244.
10. Erdem H.Surgical importance of radiographically aided morphometry of the proximal ulna. *International Journal of Morphology*.2020;38(2):299-304.
11. Singh J, Pahuja K, Singh T. Morphometric study of proximal ulna with special emphasis on angulations. *Journal of the anatomical society of india*.2015;64:S12-S17.
12. Ndou R ve Schepartz LA. Morphometric characteristics of the humerus and ulna in limbs bearing the supratrochlear aperture (STA). *The Anatomical Record*.2016;299(2):220-233.
13. Grechenig W, Clement H, Pichler W, Tesch NP, Windisch G. The influence of lateral and anterior angulation of the proximal ulna on the treatment of a Monteggia fracture: an anatomical cadaver study. *The Journal of Bone and Joint Surgery*.2007;89(6):836-838.
14. Wang AA, Mara M, Hutchinson DT. The proximal ulna: an anatomic study with relevance to olecranon osteotomy and fracture fixation. *Journal of shoulder and elbow surgery*.2003;12(3):293-296.
15. Akpınar F, Aydınoğlu A, Tosun N, Tuncay İ. Morphologic evaluation of the ulna. *Acta Orthopaedica Scandinavica*.2003;74(4):415-419.
16. Hopf JC, Jahnig A, Jorg T, Westphal RS, Wagner D, Rommens PM. Computer tomographic analysis of anatomic characteristics of the ulna—essential parameters for preshaped implants. *Plos one*.2020;15(5):e0232988.
17. Cowal LS ve Pastor RF.Dimensional variation in the proximal ulna: evaluation of a metric method for sex assessment. *American Journal of Physical Anthropology: The Official Publication of the American Association of Physical Anthropologists*.2008;135(4):469-478.
18. Wegmann K, Knowles N, Lalone E, Müller LP, Athwal GS, King GJW. Computed tomography analysis of the radial notch of the ulna. *The Journal of Hand Surgery*.2019; 44(9):794. e1-794. e8.
19. Sakaue K. Sexual determination of long bones in recent Japanese. *Anthropological science*.2004;112(1):75-81.
20. Monum T, Jongmuenwai W, Thunyacharoen S, Sinthhubua A, Prasitwattanaseree S, Mahakkanukrauh P. Sex Estimation Using Ulna in a Thai Population. *International Journal of Morphology*.2021;39(6):1535-1542.
21. Wadia F, Kamieni S, Dhotare S, Amis A. Radiographic measurements of normal elbows: clinical relevance to olecranon fractures. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists*.2007;20(4):407-410.
22. Puchwein P, Schildhauer TA, Schöffmann S, Heidari N, Windisch G, Pichler W. Three-dimensional morphometry of the proximal ulna: a comparison to currently used anatomically preshaped ulna plates. *Journal of shoulder and elbow surgery*.2012;21(8):1018-1023.
23. Yong WJ, Tan J, Adikrishna A, Lee HJ, Jung JW, Cho D-W, et al. Morphometric analysis of the proximal ulna using three-dimensional computed tomography and computer-aided design: varus, dorsal, and torsion angulation. *Surgical and Radiologic Anatomy*.2014;36(8):763-768.
24. Jarvie GC, Kilb B, Willing R, King GJ, Daneshvar P. Apparent Proximal ulna dorsal angulation variation due to ulnar rotation. *Journal of orthopaedic trauma*.2019;33(4):e120-e123.
25. Shi X, Pan T, Wu D, Chen R, Lin Z, Pan J. The impact of varus angulation on proximal fractures of the ulna. *BMC Musculoskeletal Disorders*.2018;19(1):1-5.
26. Savakkanavar P ve Babu CP. An assessment of proximal ulna dorsal angulation using digital radiographic images. *International Journal of Orthopaedics Sciences*. 2017;3:26-9.
27. Rouleau DM, Faber KJ, Athwal GS. The proximal ulna dorsal angulation: a radiographic study. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 2010;19(1):26-30.
28. Reddy J ve Garikapati S. Radiographic study of proximal ulna dorsal angulation in south Indian population. *International Journal of Surgery & Orthopedics*. 2018;4(3):110-114.

DeneySEL Diyabetik Sıçanlarda Metformin, E Vitamini ve Çörek Otu Yağının Karaciğer Dokusu Üzerine Hepatoprotektif Etkilerinin Karşılaştırılması

Comparison of Hepatoprotective Effects of Metformin, Vitamin E and Black Seed Oil on Liver Tissue in Experimental Diabetic Rats

Hayat AYZ¹ , Seval KAYA² , Yusuf NERGİZ¹ 

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, TÜRKİYE

² İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Çalışmanın amacı, diyabetik sıçanlarda gelişen karaciğer hasarına karşı metformin, E vitamini ve çörek otu yağının hepatoprotektif etkilerini karşılaştırmaktır.

Materyal ve metod: 30 adet Wistar Albino sıçan, Kontrol (n:6), Diyabet (n:6), Diyabet + Çörek Otu Yağı (n:6), Diyabet + E Vitamini (n:6) ve Diyabet + Metformin (n:6) olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Diyabeti indüklemek amacıyla tek doz 45 mg/kg Streptozotocin intraperitoneal yolla uygulandı. Diyabet + E vitamini grubuna 100 mg/kg/gün E vitamini, Diyabet + Metformin grubuna 100 mg/kg/gün metformin ve Diyabet + Çörek otu yağı grubuna 2.5 ml/kg/gün çörek otu yağı oral yollarla uygulandı. Karaciğer dokularından elde edilen parafin kesitler Hematoksilin-Eozin, Masson Trikrom ve PAS boyaları ile boyandı.

Bulgular: Grupların histolojik kesitlerinin incelenmesinde; diyabet grubu karaciğer kesitlerinde vakuolizasyon, piknotik çekirdek, sinüzoidlerde dilatasyon, azalan glikojen içeriği ve konjesyon izlendi. Metformin grubunda hasar bulgularında kısmen ve E vitamini grubunda ise minimal iyileşme görüldü. Çörek otu yağı grubunun hasar skorlaması değerlendirilmesinde diğer tedavi uygulamalarına göre daha iyi bir etkiye sahip olduğu görüldü. p<0.01.

Sonuç: Diyabetin sebep olduğu karaciğer hasarına karşı çörek otu yağının iyileştirici etkileri olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çörek otu yağı, Diyabet, E vitamini, Karaciğer, Metformin

Abstract

Background: The aim of the study was to compare the hepatoprotective effects of metformin, vitamin E and black seed oil against liver damage developed in diabetic rats.

Materials and Methods: 30 Wistar Albino rats Control (n:6), Diabetes (n:6), Diabetes + Black Cumin Oil (n:6), Diabetes + Vitamin E (n:6) and Diabetes + Metformin (n:6) were divided into 5 groups. In order to induce diabetes, a single dose of 45 mg/kg Streptozotocin was administered intraperitoneally. 100 mg/kg/day vitamin E was administered to the Diabetes + Vitamin E group, 100 mg/kg/day metformin to the Diabetes + Metformin group, and 2.5 ml/kg/day black seed oil to the Diabetes + Black Cumin oil group. Paraffin sections obtained from liver tissues were stained with Hematoxylin-Eosin, Masson Trichrome and PAS stains.

Results: Vacuolization, pycnotic core, dilatation of sinusoids, decreased glycogen content and congestion were observed in liver sections of diabetes group. There was partial improvement in the damage findings in the metformin group and minimal improvement in the vitamin E group. It was seen that the black seed oil group had a better effect in the evaluation of damage scoring than other treatment applications. p<0.01.

Conclusions: It is thought that black cumin oil may have healing effects against liver damage caused by diabetes.

Keywords: Black seed Oil, Diabetes, Liver, Metformin, Vitamin E

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Hayat AYZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı 212280 Sur, Diyarbakır, TÜRKİYE

E-mail: ayazhayat44@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 13.03.2022

Kabul tarihi / Accepted: 18.05.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1087068

Giriş

Diyabetes mellitus (DM), karbonhidrat, lipit, protein ve mineral metabolizmasında işlev bozukluğuna yol açan, kronikleşen yüksek kan glukoz düzeyi ile karakterize bir hastalıktır (1). DM, komplikasyonlarıyla büyük bir küresel sağlık tehdidine sebep olmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonuna (IDF) göre 2015'te 20-79 yaş arası 415 milyon yetişkinin DM hastası olduğu, bu sayının 2040 yılına kadar 642 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (2). DM'nin patofizyolojisi, insülinin sentezlenmesini ve sekresyonunu sınırlayan pankreasın beta hücrelerdeki değişikliklerle ve periferde yer alan dokularda insüline karşı gelişen dirençle ilişkilendirilmiştir (1). Buna bağlı olarak gelişen hiperglisemi inflamasyona, sitokinlerin salgılanmasına, hücre ölümüne ve ardından diyabetik komplikasyonlara yol açar. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) ortaya çıkması, hipergliseminin primer nedenidir. ROS'un yükselen seviyeleri ve antioksidan savunma mekanizmasının eş zamanlı olarak bozulması, insülin direncine, artan lipid peroksidasyonuna ve bunları takiben hücre hasara yol açar (3). DM'de zamanla gelişen hiperglisemi ve artan inflamasyon, hiperlipidemi ve nefropati gibi ikincil komplikasyonların gelişmesine sebep olabilir (4). DM, kronik böbrek yetmezliği, alkolsüz steatohepatit ve lipid bozukluklarıyla yakından ilişkilidir (5). DM, karaciğerde oksidatif strese ve apoptoza neden olur. Ayrıca glikojen ve lipid metabolizmasını bozarak yapısal ve fonksiyonel bozukluklara sebep olmaktadır (4). DM'nin karaciğer dokusu üzerindeki etkisi belirlemeye yönelik birçok çalışma yapılmasına rağmen hala tam olarak anlaşılmayan önemli noktalar bulunmaktadır. Streptozotosin (STZ), doğal olarak meydana gelen bir antineoplastikdir ve pankreas β -hücreleri üzerindeki toksik etkileri sebebiyle deney hayvanlarında insüline bağımlı DM'yi oluşturmak için sıklıkla kullanılan bir ajandır (6). Medikal bitkiler, hastalıkların tedavisi, sağlığın sürdürülmesi ve yeni ilaçların sentezi için öncü olan maddeleri içermektedir (7,8). Son yıllarda diyabet tedavisinde kaydedilen ciddi ilerlemelere rağmen tedavilerde kullanılan ilaçların ilaç dirençlerine, toksik etkilere ve ilaç etkileşimlerine sebep olmaları nedeniyle hastaların medikal bitkilere yöneldiği görülmektedir (9). Diyabette kullanılan en önemli medikal bitkilerden biri olan çörek otu yağı, ranunculaceae familyasına ait yıllık çiçekli bir çalı bitkisidir. Çörek otu yağı bileşenlerinin immün modülatör, anti-inflamatuar, antimikrobiyal, hipoglisemik, antioksidan, antikanser ve antiastmatik etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (10). Çörek otu yağı, insülin salınımı uyararak pankreas beta hücrelerinde oluşan hasarı iyileştirebilir (11). Çörek otunun çeşitli formlarının diyabetik sıçanlarda artan kan şekerini, lipiti, plazma insülinini ve lipid peroksidasyon ürünlerini düşürdüğü ve glutatyon, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin seviyelerini yükselttiği belirtilmiştir (12,13). E vitamini, yağda çözünen bir vitamin olup α - tokoferol, E vitaminin doğada en çok bulunan formudur. E vitamininin yüksek kan glukozu ve glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeylerini düşürdüğü belirtilmiştir. Ayrıca pankreas β -hücrelerinin fonksiyonunda ve dokulardaki

insülin direncinde iyileşme sağladığı tespit edilmiştir (14). Metformin, Tip II DM tedavisinde sıklıkla kullanılan ve biguanid türevi olan önemli bir antihiperglisemik ajandır (15). Ayrıca periferik dokularda insülin-aracılı glukoz kullanımını artırırken, plazma trigliseridi, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyelerini ve glukoneogenezi azaltmaktadır (16).

Çalışmanın amacı, STZ ile oluşturulan DM'de sıçanların karaciğer dokularında gelişen hasara karşı çörek otu yağı, metformin ve E vitaminin etkilerini karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod

Çalışmamız Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından 19-04 protokol numarası ve 35582840-604.01.01- sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışmada kullanılan deney hayvanları Dicle Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edilmiştir.

Çalışmamızda ağırlıkları 240-350 gr arasında değişen 10-12 haftalık 30 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar standart koşullar altında (oda sıcaklığı 24-26 °C, %55-60 nem oranı, 12 saat gece 12 saat gündüz ışık döngüsü olan odada) tutuldu. Hayvanların beslenmeleri için ad libitum standart pelet yem ve içme suyu kullanıldı. Hayvanlar Kontrol, DM, DM + Metformin, DM + E vitamini ve DM + Çörek otu yağı olarak 5 gruba ayrıldı. Deney başlangıcında DM gruplarında DM oluşturmak amacıyla tek doz 45 mg/kg STZ (Sigma, USA), Sodyum Sitrat solüsyonu (pH: 4.5, 0.1 M) içerisinde çözülerek intraperitoneal (i.p) yolla uygulandı (17). Kontrol grubundaki hayvanlara ise plasebo 1ml salin i.p yolla uygulandı. Hayvanlara, hipoglisemi önlemek amacıyla 24 saat boyunca ad libitum %10 glukolize su verildi. STZ enjeksiyonundan 72 saat sonra 12 saatlik açlığı takiben, hayvanların kuyruk veninden alınan kan ve glukometre ile kan glukoz düzeyleri ölçüldü. Kan glukoz düzeyi 250 mg/dl üzerinde olan hayvanlar, DM kabul edilip deney gruplarına alındı (18). Kontrol grubunda yer alan hayvanlara deney süresince günlük olarak plasebo 1ml salin oral yolla (p.o) verildi. Diyabet (DM) grubunda yer alan hayvanlara diyabet indüklendikten sonra günlük olarak 1 ml salin p.o verildi. Diyabet + E vitamini (DM +E) grubundaki hayvanlara diyabet oluşturulduktan sonra 100mg/kg E vitamini (kat. no: T325-25G, Sigma, St. Louis, Missouri, ABD) zeytin yağı içerisinde çözülerek p.o uygulandı (19). Diyabet + Metformin (DM +M) grubundaki hayvanlara diyabet indüklendikten sonra 100mg/kg Metformin (Kat. No:sc-202000B, Santa Cruz Biotechnology, Dallas TX, ABD) salin içerisinde çözülerek p.o uygulandı (15). Diyabet + Çörek otu yağı (DM+ Ç) grubunda bulunan hayvanlara diyabetin indüklenmesinin ardından 2.5 ml/kg Çörek otu yağı (Yerel bir firmadan temin edildi. Marka: Günçay) p.o uygulandı (20). 8 haftalık deneyin ardından hayvanlar 75 mg/kg Ketamin + 10 mg/kg Ksilazin anestezisi altında sakrifiye edildi. Karaciğer dokuları alınıp hassas terazide ağırlıkları ölçüldü.

Doku Takibi

Karaciğer dokuları histopatolojik değerlendirme için 24 saat Bouin solüsyonunda fikse edildi. Fiksasyonun ardından dokular %50, %70, %80, %90, %96 ve %100 etil alkol serilerinden geçirildi. Ksilende (2x30 dakika) şeffaflaştırılan dokulara ardından 2 saat süreyle 58°C deki etüvde parafin inküasyonu yapıldı. Ardından dokular parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan 5-6 µm kalınlığında kesitler alınıp histopatolojik inceleme için Hematoksilen-Eozin, Masson Trikrom ve Periodic Acid-Schiff (PAS) boyaları ile boyandı.

Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü

Parafin bloklardan alınan karaciğer doku kesitlerine 3x15 dakika ksilende deparafinizasyon işlemi uygulandı. Kesitler azalan etil alkol serilerinden (%100, %96, %90, %70, %50) 10'ar dakika geçirilip ve distile suda 5 dakika bekletildi. Harris Hematoksilen boyası içerisinde 8 dakika tutulduktan sonra kesitler akan su altında 5 dakika yıkandı. Eozin boyasında 6 dakika bekletilen kesitler artan etil alkol serilerinden (%80, %90, %96) hızlıca geçirilip absolu alkolde 2 dakika bekletildi. Kesitler 3x15 dakika ksilenden geçirilip entellan damlatılarak lamelle kapatıldı. Preparatlar A2 imager Zeiss ışık mikroskopu altında değerlendirildi.

Masson Trikrom Boyama Protokolü

Parafin bloklardan elde edilen karaciğer doku kesitleri 2x10 dakika ksilende deparafinize edildi. Azalan etil alkol serilerinden; %100 Alkolde 10 dakika, %96'lık alkolde 5 dakika, %90'lık alkolde 5 dakika, %70'lik alkolde 2 dakika ve %50'lik alkolde 2 dakika geçirildi. Distile suda 5 dakika tutuldu. Kesitler Masson Trikrom (Kat. no: # 3916 Bio Optica Milano MI, İtalya) hazır kit prosedürü ile takip edilerek boyandı. Doku kesitleri distile suda yıkandıktan sonra artan alkol serilerinden geçirildi. %100'lük etil alkolde 1 dakika tutuldu. 2x10 dakika ksilenden geçirilen kesitler entellan ile kapatılıp ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Periyodik Asit Schiff (PAS) Boyama Protokolü

Parafin bloklardan elde edilen karaciğer doku kesitleri 2x10 dakika ksilende deparafinize edildi. Azalan etil alkol serilerinden; %100 Alkolde 10 dakika, %96'lık alkolde 5 dakika, %90'lık alkolde 5 dakika, %70'lik alkolde 2 dakika ve %50'lik alkolde 2 dakika geçirildi. 5 dakika distile suda bekletildi. Kesitler PAS (Kat. no: #4117 Bio Optica Milano MI, İtalya) kit prosedürü takip edilerek boyandı. Distile suda 5 dakika yıkanan kesitler artan alkol serilerinden geçirildi. %100 etil alkolde 1 dakika tutuldu. Kesitleri 2x10 dakika ksilenden geçirilip entellan damlatılıp lamelle kapatıldı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Histopatolojik Hasar Skorlaması

Hematoksilen-Eozin boyaları ile boyanan karaciğer kesitlerine santral ven yapısı, hepatosit hücre çekirdeklerinin piknotik görünümü, sinüzoidal dilatasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu ve konjesyon bulguları baz alınarak hasar skorlaması yapıldı. 0: hasar yok, 1: Minimal hasar, 2: Hasar, 3:

Şiddetli hasar olarak değerlendirildi (21). Her bir gruptan 60 adet olmak üzere 300 adet klasik karaciğer lobülü değerlendirilerek elde edilen değerler için istatistiksel analiz yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Karaciğer Ağırlığı ve Histopatolojik Hasar Skorlaması değerleri IBM SPSS Statistics 24.0 paket programı kullanılarak istatistiksel açıdan incelendi. Verilere istatistiksel analiz yapılmadan önce normallik testi yapıldı. Tüm datasetlerin normal dağılmadığı belirlendikten sonra non-parametrik Kruskal Wallis testine göre istatistiksel anlamlılık değerlendirildi. Gruplar arasındaki çoklu karşılaştırma, Post-hoc Tamhane's T2 analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel analiz sonucunda p<0.05 anlamlı kabul edildi ve sonuçlar ortalama ± SD şeklinde sunuldu.

Bulgular**Histopatolojik Bulgular**

Kontrol grubu karaciğer kesitlerinde santral ven çevresinde sinüzoidlerin arasında tek sıra dizilmiş hepatosit kordonları izlendi. Hepatositlerin ökromatik çekirdekleri santralde konumlanmıştı. Ayrıca sitoplazmaları da asidofilik görünümdeydi. Sinüzoidlerin lümeninde yer alan endotel hücreleri iyi seçilmekteydi. Periodik Asit -Schiff (PAS) boyası ile boyanan doku kesitlerinde PAS pozitif glikojen granülleri izlendi. Diyabet grubu kesitleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında apoptotik hepatositlerde anlamlı bir artış izlendi. Bu apoptotik hücrelerin çekirdekleri genel olarak küçülmüş ve büzümüş bir görünümdeydi. Yağ vakuolleri sebebiyle hepatositlerin görünümünde şekil bozuklukları izlendi. Vakuolizasyon, konjesyon, piknotik çekirdek, hiperemi ve sinüzoidlerde dilatasyon bulguları tespit edildi. Bu grupta yer alan karaciğer doku kesitlerinin PAS boyamalarında, kontrol grubu ile kıyaslandığında glikojen içeriğindeki azalma belirgindi. Metformin uygulanan diyabet grubu kesitlerinde karaciğer sinüzoidlerinde dilatasyon yanı sıra santral ven çevresinde ışınal olarak dizilen hepatosit kordonları izlendi. Hematoksilen-Eozin (H-E) ve Masson Trikrom boyama yapılan karaciğer kesitlerinde piknotik çekirdek yapısı, konjesyon, hiperemi ve vakoulizasyon bulgularında azalma tespit edildi. Diyabetik grupta görülen glikojen tablosunda kısmen bir düzelmenin olduğu görüldü.

E vitamini uygulanan diyabet grubu kesitlerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında hiperemi, piknotik görümlü çekirdekler, mononükleer hücre infiltrasyonu ve vakuolizasyon bulgularında minimal düzeyde iyileşme izlendi.

Sinüzoidlerde görülen dilatasyonun kısmen azaldığı görüldü. PAS boyama yapılan karaciğer kesitlerinde glikojen içeriğinde görülen azalma ise diyabet grubuna benzerdi.

Çörek otu yağı verilen diyabet grubunun doku kesitleri incelendiğinde hasar bulgularında anlamlı bir düzelme tespit edildi. Hepatosit çekirdeklerindeki piknotik görünümde düzelme kaydedildi. Ayrıca diyabet grubunda sayısı ve hacmi artan vakuollerde belirgin bir azalma izlendi. Hepatositlerin kontürleri belirgindi ve sinüzoidlerin görünümü

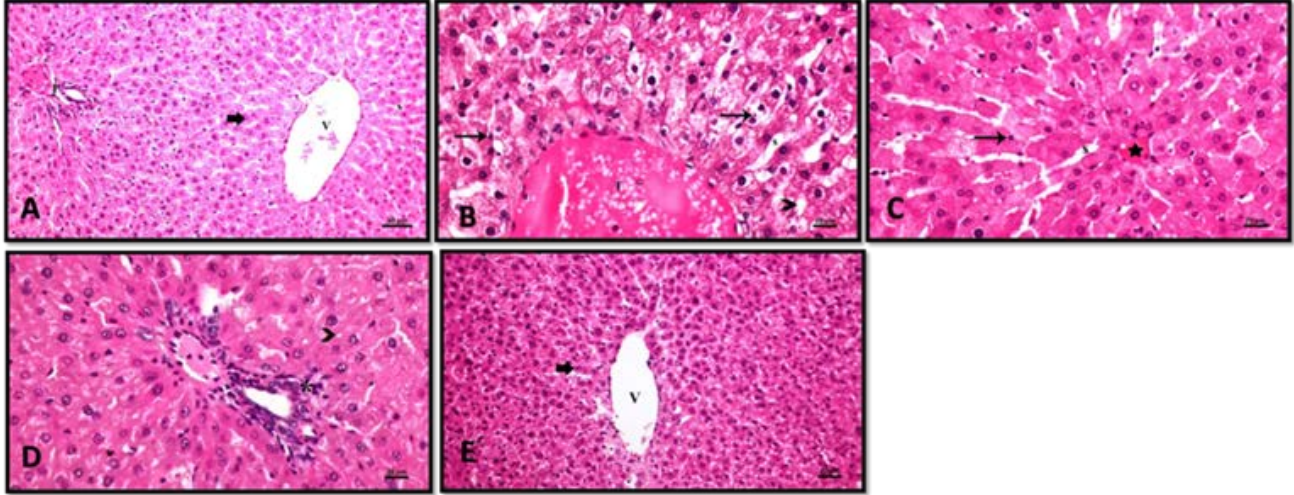
normaldi. Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında glikojen miktarının belirgin düzeyde arttığı görüldü (Şekil 1-3).

İstatistiksel Bulgular

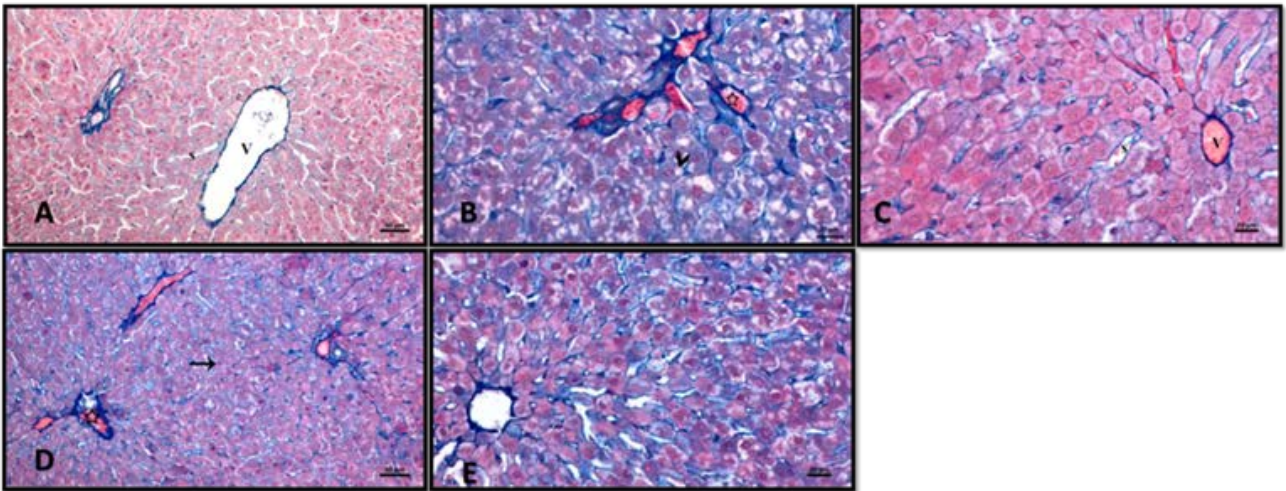
Histopatolojik Hasar Skorlaması İstatistiksel Bulguları

Yaptığımız analiz sonucunda karaciğer hasarının en yüksek diyabet grubunda olduğu ve E vitamini tedavisi uygulanan diyabet grubunun da başarılı sonuç vermediği belirlendi. Diyabet ve E vitamini gruplarının karaciğer hasar ortalamaları benzerlik göstermektedir ($p>0.05$). Ancak bu iki grubun diğer bütün gruplardan anlamlı düzeyde farklı ($p<0.01$) karaciğer

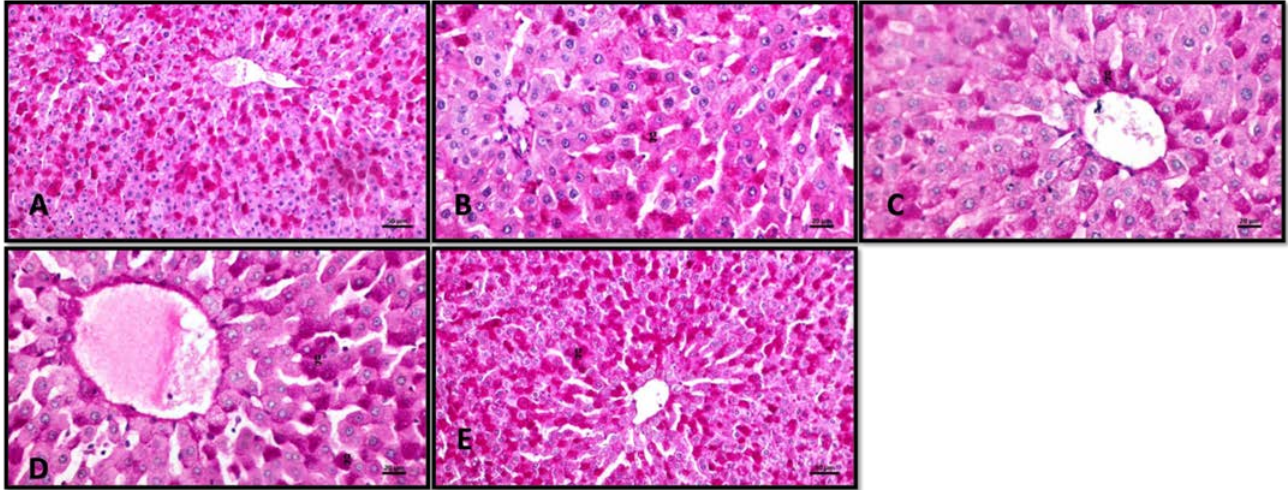
hasar bulgusuna sahip olduğu sonucuna ulaşıldı. Ayrıca metformin ve çörek otu yağı tedavisi uygulanan diyabetik grupların karaciğer hasar skoru ortalama değerinin hem birbirlerinden hem de diğer deney gruplarından anlamlı düzeyde farklı olduğu görüldü ($p<0.01$). Yaptığımız skorlama sonucunda en düşük hasar ortalamasının kontrol grubunda olduğu tespit edildi. Ayrıca bütün deney gruplarından anlamlı düzeyde farklı bir ortalama değerinin olduğu ($p<0.01$) sonucuna ulaşıldı. Kontrol grubuna en yakın hasar skor değeri çörekotu yağı grubunda izlendi ve skor değeri tüm gruplardan anlamlı derecede farklıydı ($p<0.01$). (Tablo 1, Şekil 4).



Şekil 1. Hematoksilen-Eozin Boyama. Şekil A Kontrol grubu karaciğer kesiti. Vena sentralise doğru ışınal dizilim gösteren hepatositler (→) arasında sinüzoidler (s), vena sentralis (V) ve portal alan (P) (Hematoksilen-Eozin (H-E), Bar: 50 µm). Şekil B Diyabet grubu karaciğer kesiti. Vena sentraliste trombus (T), sinüzoidlerde dilatasyon (s), piknotik çekirdekler (→) ve globüler yağ vakuelleri (kalın ok), (H-E, Bar: 20 µm). Şekil C Diyabet + Metformin grubu karaciğer kesiti. Damarda konjesyon (yıldız), sinüzoidlerde dilatasyon (s) ve piknotik çekirdekler (ok), (H-E, Bar: 20 µm). Şekil D Diyabet + E vitamini grubu karaciğer kesiti. Hepatosit sitoplazmalarında yağ vakuelleri (kalın ok başı) ve mononükleer hücre infiltrasyonu (*), (H-E, Bar: 20 µm). Şekil E Diyabet + Çörek otu yağı grubu karaciğer kesiti. Kontrol grubuna benzer karaciğer parankim hücreleri (→) ile vena sentralis (V) görünümü, (H-E, Bar: 20 µm).



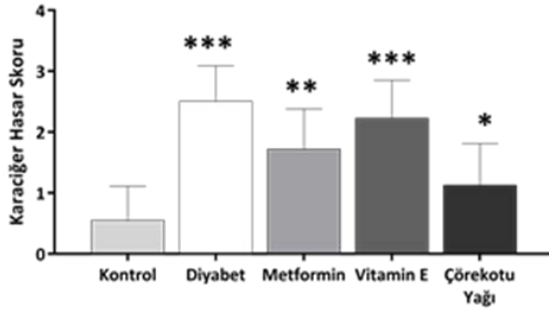
Şekil 2. Masson Trikrom Boyama. Şekil A Kontrol grubu karaciğer kesiti. Vena sentralis (V), radier dizilen hepatositler ve aralarında sinüzoidler (s) normal yapıda (Masson Trikrom, Bar: 50 µm). Şekil B Diyabet grubu karaciğer kesiti. Damarlarda konjesyon (☆) ve hepatosit sitoplazmasında multiveziküler yağ vakuelleri (kalın ok başı), (Masson Trikrom, Bar: 20 µm). Şekil C Diyabet + Metformin grubunda karaciğer kesiti. Sinüzoidler (s) ile vena sentralis'te (V) konjesyon tablosu, (Masson Trikrom, Bar: 20 µm). Şekil D Diyabet + E vitamini grubu karaciğer kesiti. Damar konjesyonu (☆) ve hepatosit çekirdeklerinde piknozis (→) (Masson Trikrom, Bar: 50 µm). Şekil E Diyabet + Çörek otu yağı grubu karaciğer kesiti. Kontrol grubuna benzer karaciğer kesiti, (Masson Trikrom, Bar: 20 µm).



Şekil 3. Periodik Asit -Schiff Boyama. Şekil A Kontrol grubu karaciğer kesiti. Hepatositlerde homojen dağılım gösteren karaciğer glikojen tablosu, (Periodik Asit -Schiff (PAS), Bar: 50 µm). Şekil B Diyabet grubu karaciğer kesiti. Kontrolle göre azalan glikojen (g) heterojen bir dağılımı (PAS, Bar: 20 µm). Şekil C Diyabet + Metformin grubu karaciğer kesitinde heterojen olarak dağılan ve santral zonda kümelenmiş glikojen partikülleri (g) (PAS, Bar: 20 µm). Şekil D Diyabet + E vitamini grubu karaciğer kesiti. Periferik zonda yoğunlaşan glikojenin (g) tablosu (PAS Bar: 20 µm). Şekil E Diyabet + Çörek otu yağı grubu karaciğer kesiti. Kontrol grubuna benzeyen glikojen (g) tablosu (PAS, Bar: 50 µm).

Tablo 1. Histopatolojik Hasar Skorlaması sonuçları

Deney Grupları	Karaciğer Hasar Skoru	p
Kontrol	0.55 ± 0.56 ^a	
Diyabet	2.51 ± 0.58 ^d	a-b-c-d p<0.01
Metformin	1.72 ± 0.66 ^c	
Vitamin E	2.23 ± 0.62 ^d	
Çörekotu Yağı	1.13 ± 0.68 ^b	



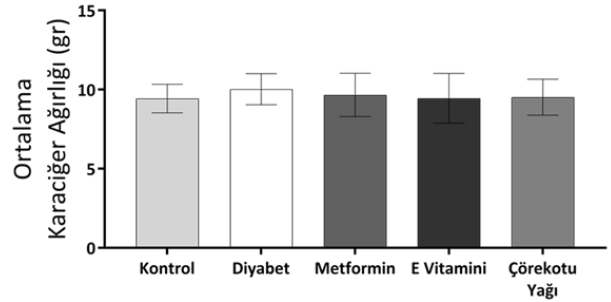
Şekil 4. Karaciğer Hasar Skorlaması istatistik sonuçlarının grafiksel görüntüsü. *p<0.01, **p<0.01 ve ***p<0.01

Karaciğer Ortalama Ağırlıkları

Deney gruplarının karaciğer ağırlığına bakıldığında grup ortalamaları arasında belirgin bir fark görülmedi (p>0,05) (Tablo 2, Şekil 5).

Tablo 2. Deney Gruplarının Ortalama Karaciğer Ağırlıkları gram (gr)

Deney grupları	Ortalama Karaciğer Ağırlığı (gr)	p
Kontrol	9,43 ± 0,90	
DM	10,02 ± 0,98	p>0.05
DM+M	9,66 ± 1,37	
DM+E	9,45 ± 1,57	
DM+Ç	9,52 ± 1,14	



Şekil 5. Deney Gruplarının Ortalama Karaciğer Ağırlıklarının istatistiksel analiz sonuçlarının grafiksel görüntüsü. p>0.05

Tartışma

Sunulan çalışma, 45mg/kg STZ ile indüklenen DM sıçanlarda karaciğer hasarına karşı E vitamini, çörek otu yağı ve metforminin koruyucu etkisini karşılaştırmayı amaçladı. DM, yüksek kan glukoz düzeyi ile tanımlanan, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasındaki değişiklikleri içeren kronik ve metabolik bir hastalıktır. Ayrıca lipid ve protein metabolizmalarındaki bozukluklarla ilişkilidir. Dolayısıyla nöropati, nefropati, retinopati, vaskülopati ve hepatopati gibi birçok ciddi ve yaşamı tehdit eden komplikasyona yol açar (22). DM'de karaciğer hasarının en önemli sebebi hipergliseminin sebep olduğu oksidatif stres ve sonrasında ortaya çıkan karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarındaki bozukluklardır (23).

Yaptığımız çalışmada kontrol grubunda yer alan sıçanların karaciğer kesitlerinde santral vene doğru radier dizilim gösteren hepatosit, hepatositler arasında yer alan sinüzoid, santral ven ve portal alan yapıları normal görünümdeydi. Çalışmamızla uyumlu olarak El-Shemi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kontrol grubunda bulunan sıçanların karaciğer

kesitlerinde portal ven, hepatosit ve santral ven yapıları normal görünümdeydi (24).

Çalışmamızda diyabet grubu karaciğer kesitlerinde glikojenin azalan ve heterojen dağılımı, damarlarda konjesyon, santral vende trombus, sinüzoidlerde dilatasyon tablosu, çekirdeklerde piknotik görünüm ve globüler yağ vakuolleri izledi. Bulgularımız; sırasıyla Li ve arkadaşlarının diyabetik sıçanların karaciğer kesitlerinde glikojen içeriğinin azalması bulgusuyla ve Abdellatif ve arkadaşlarının globüler yağ vakuolleri bulgusuyla uyumludur (25, 26). Ayrıca Yanardağ ve ark. vakuolizasyon, piknotik çekirdekler ve büyük sitoplazmik granüller bulgularıyla ve Oktayoğlu ve arkadaşlarının sinüzoidlerde görülen dilatasyon bulgularıyla da uyum göstermektedir (27, 28).

Yaptığımız çalışmada metformin uygulanan diyabet grubunda bulunan karaciğer kesitlerimizde diyabet grubunda görülen konjesyon, piknotik çekirdek görünümü ve sinüzoidal dilatasyon bulgularının kısmen düzeldiği ve globüler yağ vakuollerinin azaldığı tespit edildi. Bulgularımız diyabet grubu ile karşılaştırıldığında daha iyi görünümdeydi. Çalışmamızla paralel olarak Hacıoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada diyabetik sıçanlarda metformin uygulamasında histolojik olarak konjesyon ve sinüzoidal dilatasyon bulguları olan karaciğer görünümü tespit edilmiştir (15). Balamsh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada metformin uygulanan diyabetik sıçanlarda piknotik çekirdekler tespit edilmiştir (29). Zou ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise metformin uygulanan diyabetik sıçanların karaciğer kesitlerinde globüler yağ vakuollerinin azaldığı belirlenmiştir (5).

Çörek otu yağı uyguladığımız diyabetik sıçanların karaciğer kesitlerinde kontrole yakın görünen glikojen tablosu tespit edildi. Hepatositlerin, sinüzoidlerin ve vena santralisin normal görünümü izlendi. Aktaş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada çörek otu yağının etken maddesi olan timokinonun, diyabetik sıçanların karaciğer dokularında azalan glikojen içeriğini arttırdığı ve kontrol grubuna benzer görünüm sağladığı tespit edilmiştir (30). Ayrıca diyabet grubunda gözlemlenen sinüzoidal dilatasyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu bulgularının düzeldiği belirtilmiştir. Abdellatif ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada çörek otu yağı ile tedavi edilen diyabetik sıçanların karaciğer kesitlerinde, hepatositlerin büyük bir bölümünün normal büyüklükte olduğu çekirdeklerinde DM'de görülen piknozis bulgusunun izlenmediği, vakuollerin sayısının ve boyutunun belirgin şekilde azaldığı tespit edilmiş. Ayrıca sinüzoidal dilatasyonun gözlenmediği ve hepatositlerde homojen glikojen dağılımı olduğu belirtilmiştir (31). Abdelrazek ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada çörek otu yağı tedavi edilen diyabetik sıçanların karaciğer kesitlerinde hepatositlerde yaşanan dejenerasyonun ve portal alanda görülen inflamasyonun onarıldığı tespit edilmiştir (32). Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular bulgularımızla uyumludur.

E vitamini uygulanan diyabetik sıçanların karaciğer kesitlerinde periferik zonda yoğunlaşan glikojen tablosu, hepatosit sitoplazmalarında yağ vakuolleri, piknotik çekirdekler ve santral vende damar konjesyonu gözlemledik. Bulgularımız

diyabetik gruba benzer şekilde devam etmekteydi. Çalışmamızla uyumlu olarak Daniel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada E vitamini uygulanan diyabetik sıçanlarda karaciğer dokularında portal ve sinüzoidal konjesyon ve hepatositlerde yaygın vakuoler dejenerasyon tespit etmişlerdir (33). Yaptığımız çalışmada deney gruplarının karaciğer ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Çalışmamızda STZ ile indüklenen diyabetik sıçanların karaciğer dokularında histopatolojik bulgulara bağlı olarak hasar olduğu tespit edildi. Yapılan hasar skorlamasında oluşan hasarın tedavisinde, metforminin kısmen yararlı olduğu E vitamini etki göstermediği, buna karşın çörek otu yağının oluşan hasara karşı oldukça etkili olduğu sonucuna varıldı. Yapılan çalışmalarda çörek otu yağının antioksidan antienflamatuar ve antihiperglisemik etkilere sahip olduğu belirlenmiş. Bu etkilere bağlı olarak oksidatif stresin azalabileceği ve bozulan karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasının düzelebileceği belirtilmiştir. Yaptığımız çalışmada çörek otu yağının belirtilen etkilere bağlı olarak diyabette gelişen karaciğer hasarına karşı iyileştirici bir etkisi olabileceğini düşünmekteyiz. Metforminin uygulanma dozu ve tedavi süresinin elde ettiğimiz sonuçlarda etkili olabilir. E vitamini grubunda elde edilen sonuçların ise E vitamini dozu, kimyasal formundaki farklılık ve tedavi süresi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Etik onam: Çalışmamız, Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (DÜHADEK) tarafından 19-04 protokol numarası ve 35582840-604.01.01- sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: H.A, S.K, Y. N.

Literatür Tarama: H.A, S.K, Y. N.

Tasarım: H.A, S.K, Y. N.

Veri toplama: H.A, S.K.

Analiz ve yorum: S.K, H.A, Y. N

Makale yazımı: H.A.

Eleştirel incelenmesi: Y.N., S.K.

Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (DÜ-BAP) Komisyonu Başkanlığı tarafından TIP.20.002 Numaralı proje ile desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Carvalho DS, de Almeida AA, Borges AF, Vannucci Campos D. Treatments for diabetes mellitus type II: New perspectives regarding the possible role of calcium and cAMP interaction. European journal of pharmacology. 2018;830:9-16.
2. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract. 2017;128:40-50.
3. Volpe CMO, Villar-Delfino PH, Dos Anjos PMF, Nogueira-Machado JA. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. Cell Death Dis. 2018;9(2):119.
4. Palsamy P, Sivakumar S, Subramanian S. Resveratrol attenuates hyperglycemia-mediated oxidative stress, proinflammatory cytokines and protects hepatocytes ultrastructure in streptozotocin-nicotinamide-induced experimental diabetic rats. Chem Biol Interact. 2010;186(2):200-10.

5. Zou W, Zhang C, Gu X, Li X, Zhu H. Metformin in Combination with Malvidin Prevents Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease via Improving Lipid and Glucose Metabolisms, and Inhibiting Inflammation in Type 2 Diabetes Rats. *Drug design, development and therapy*. 2021;15:2565-76.
6. Punithavathi VR, Anuthama R, Prince PS. Combined treatment with naringin and vitamin C ameliorates streptozotocin-induced diabetes in male Wistar rats. *Journal of applied toxicology* : JAT. 2008;28(6):806-13.
7. Sofowora A, Ogunbodede E, Onayade A. The role and place of medicinal plants in the strategies for disease prevention. *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines* : AJTCAM. 2013;10(5):210-29.
8. Kurt S, Koca R, Hürkul MM, Seker U, Köroğlu A. The antioxidant effect of *Michauxia campanuloides* on rat ovaries. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*. 2021;72:163-70.
9. Kooti W, Farokhipour M, Asadzadeh Z, Ashtary-Larky D, et al. M. The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: a systematic review. *Electronic physician*. 2016;8(1):1832-42.
10. Khan Z, Hasan N, Ahmad N, Vartika S, Khalid M, et al. Pharmacological Activity of *Nigella Sativa*: A Review. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;4:234-41.
11. Shady AM, Nooh HZ. Effect of Black Seed (*Nigella Sativa*) on Compact Bone of Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *The Egyptian Journal of Histology*. 2010;33:168-77.
12. Kaleem M, Kirmani D, Asif M, Ahmed Q, Bano B. Biochemical effects of *Nigella sativa* L seeds in diabetic rats. *Indian journal of experimental biology*. 2006;44(9):745-8.
13. Seker U, Kaya S, Kandemir S, Sener D, Demirel O, et al. Effects of Black Cumin Seed Oil on Oxidative Stress and Expression of Membrane-Cytoskeleton Linker Proteins, Radixin and Moesin, in Streptozotocin Induced Diabetic Liver. *Hepatology Forum*. 2022;3:21-26.
14. Institute of Medicine Panel on Dietary A, Related C. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2000 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2000.
15. Hacıoğlu C, Kar F, Kara Y, Yücel E, Donmez DB, et al. Comparative effects of metformin and *Cistus laurifolius* L. extract in streptozotocin-induced diabetic rat model: oxidative, inflammatory, apoptotic, and histopathological analyzes. *Environmental science and pollution research international*. 2021;28(41):57888-901.
16. Grzybowska M, Bober J, Olszewska M. Metformin - mechanisms of action and use for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej (Online)*. 2011;65:277-85.
17. Behera SR, Sekkizhar M, Babu S. Nephro-protective Effect of Aqueous Extract of *Syzygium cumini* Seed on Streptozotocin Induced Diabetes in Rats. *International Journal of Chemical and Lifesciences*. 2019;3(2):1285-8.
18. Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Farkhondeh T. Catechin Treatment Ameliorates Diabetes and Its Complications in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Dose-response : a publication of International Hormesis Society. 2017;15(1):1559325817691158.
19. Sahintürk V, Guclu C, Baycu C. Protective effects of vitamin E on ethane dimethane sulfonate-induced testicular toxicity in rats. *Asian journal of andrology*. 2007;9(1):117-24.
20. Houcher Z, Boudiaf K, Benboubetra M, Houcher B. Effects of Methanolic Extract and Commercial Oil of *Nigella sativa* L. on Blood Glucose and Antioxidant Capacity in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Pteridines*. 2007;18(1):8-18.
21. Rashid U, Khan MR. Phytochemicals of *Periploca aphylla* Dcne. ameliorated streptozotocin-induced diabetes in rat. *Environmental health and preventive medicine*. 2021;26(1):38.
22. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1997;14 (Suppl 5):S1-85.
23. Mohamed J, Nazratun Nafizah AH, Zariyantey AH, Budin SB. Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage: The role of oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos University medical journal*. 2016;16(2):e132-41.
24. El-Shemi AG, Kensara OA, Alsaegh A, Mukhtar MH. Pharmacotherapy with Thymoquinone Improved Pancreatic β -Cell Integrity and Functional Activity, Enhanced Islets Revascularization, and Alleviated Metabolic and Hepato-Renal Disturbances in Streptozotocin-Induced Diabetes in Rats. *Pharmacology*. 2018;101(1-2):9-21.
25. Li S, Huang Q, Zhang L, Qiao X, Zhang Y et al. Effect of CAPE-pNO₂ against type 2 diabetes mellitus via the AMPK/GLUT4/GSK3 β /PPAR α pathway in HFD/STZ-induced diabetic mice. *European journal of pharmacology*. 2019;853:1-10.
26. Abdellatif NA. Protective Effect of *Nigella Sativa* Against Diabetic Complications on The Liver in White Male Rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2013;53(1):1072-82.
27. Yanardag R, Ozsoy-Sacan O, Bolkent S, Orak H, Karabulut-Bulan O. Protective effects of metformin treatment on the liver injury of streptozotocin-diabetic rats. *Human & experimental toxicology*. 2005;24(3):129-35.
28. Gezgin-Oktayoglu S, Basaraner H, Yanardag R, Bolkent S. The effects of combined treatment of antioxidants on the liver injury in STZ diabetic rats. *Digestive diseases and sciences*. 2009;54(3):538-46.
29. Balamash KS, Alkreathy HM, Al Gahdali EH, Khoja SO, Ahmad A. Comparative Biochemical and Histopathological Studies on the Efficacy of Metformin and Virgin Olive Oil against Streptozotocin-Induced Diabetes in Sprague-Dawley Rats. *Journal of diabetes research*. 2018;2018:4692197.
30. Aktaş İ, Mehmet Gür F. Hepato-protective effects of thymoquinone and beta-aminoisobutyric acid in streptozotocin induced diabetic rats. *Biotechnic & histochemistry : official publication of the Biological Stain Commission*. 2022;97(1):67-76.
31. Abdellatif NA. Protective Effect of *Nigella Sativa* Against Diabetic Complications on The Liver in White Male Rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2013;53:1072-82.
32. Abdelrazek HMA, Kilany OE, Muhammad MAA, Tag HM, Abdelazim AM. Black Seed Thymoquinone Improved Insulin Secretion, Hepatic Glycogen Storage, and Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Wistar Rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018;2018:8104165.
33. Daniel OO, Adeoye AO, Ojowu J, Olorunsogo OO. Inhibition of liver mitochondrial membrane permeability transition pore opening by quercetin and vitamin E in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochemical and biophysical research communications*. 2018;504(2):460-9.

A Comparison of the Association of Different Imaging Methods of Diabetic Foot Complications with Blood Flow Findings

Diyabetik Ayak Komplikasyonlarının Farklı Görüntüleme Yöntemlerinin Kan Akımı Bulguları ile İlişkisinin Karşılaştırılması

Sunay Sibel KARAYOL¹, Mustafa SEVER², Saime SHERMATOVA¹, Abdurrahim DUSAK¹

¹Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Harran, Şanlıurfa, TÜRKİYE

² Department of Emergency, Health Sciences University Izmir Tepecik Health Practices and Research Hospital, Izmir, TÜRKİYE

Abstract

Background: The aim of this study was to determine the relationship of soft tissue and bone lesions with vascular flow according to different imaging methods in patients with diabetic foot.

Materials and Methods: This retrospective, cross-sectional, descriptive study was conducted in the Radiodiagnostic Department of a university hospital.

Results: The most commonly seen finding was cellulitis (n:57, 72.2%) and the least seen was subchondral cyst (n:14, 17.7%). According to the CDUS findings, arterial blood flow was absent in 24.1%, and was monophasic in 27.8%. Vascular blood flow on CDUS was accepted as insufficient in 41 (51.9%) patients. On the CTA images, complete obstruction was determined in 21.5% of patients and >70% narrowing in 20.3%. Vascular blood flow was accepted as insufficient in 46 (58.2%) patients according to the CTA findings. In the interpretation of the CDUS findings, insufficient blood flow was determined in 63% of the patients determined with osteomyelitis, in 61% with cellulitis, in 34% with abscess, in 34% with tenosynovitis, in 29% with joint effusion, and in 17% with subchondral cyst. A statistically significant difference was determined in the blood flow determined with CDUS only in the patients determined with cellulitis (p=0.021).

Conclusions: In the diagnosis of complications developing secondary to diabetes, and in the decision for amputation, both CDUS and CTA imaging methods are of value.

Key Words: Colour Doppler Ultrasonography, Computed Tomography Angiography, Diabetic foot, Magnetic Resonance Imaging

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı diyabetik ayak hastalarında farklı görüntüleme yöntemlerine göre yumuşak doku ve kemik lezyonlarının vasküler akım ile ilişkisini belirlemektir.

Materyal ve Metod: Bu retrospektif, kesitsel, tanımlayıcı çalışma bir üniversite hastanesinin Radyodiagnostik bölümünde yapıldı.

Bulgular: En sık görülen bulgu selülit (n:57, %72.2) ve en az görülen bulgu subkondral kist (n:14, %17.7) idi. RDUS bulgularına göre %24,1'inde arteriyel kan akımı yoktu, %27,8'inde monofazik idi. 41 (%51,9) hastada RDUS'ta vasküler kan akımı yetersiz olarak kabul edildi. BTA görüntülerinde hastaların %21.5'inde tam tıkanıklık, %20.3'ünde >%70 daralma saptandı. BTA bulgularına göre 46 (%58,2) hastada vasküler kan akımı yetersiz kabul edildi. RDUS bulgularının yorumlanmasında osteomyelit saptanan hastaların %63'ünde, selülit saptananların %61'inde, apse saptananların %34'ünde, tenosinovit saptananların %34'ünde, eklem efüzyonu saptananların %29'unda ve subkondral kist saptanan hastaların %29'unda yetersiz kan akımı saptandı. Sadece selülit saptanan hastalarda RDUS ile belirlenen kan akımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.021).

Sonuç: Diyabete bağlı gelişen komplikasyonların tanısında ve amputasyon kararında hem RDUS hem de BTA görüntüleme yöntemleri değerlidir.

Anahtar kelimeler: Renkli Doppler Ultrasonografi, Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi, Diyabetik ayak, Magnetik Rezonans Görüntüleme

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Sunay Sibel KARAYOL
Department of Radiology,
Faculty of Medicine,
University of Harran,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: ssibelkarayol@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 21.07.2022

Accepted / Kabul tarihi: 08.08.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1146702

Introduction

Diabetic foot wounds developing as a result of chronic complications of Diabetes Mellitus (DM) are a clinical condition leading to great physical, mental and socio-economic damage, and can result in organ loss (1). The frequency is significantly higher in males (2). It has been reported that every diabetic patient has a lifelong 15% risk of developing a diabetic foot wound, and in 7-20% of these patients, these wounds result in amputation of the extremity (1, 3). In the USA, approximately two-thirds of non-traumatic amputations are associated with diabetic foot wounds (1, 4). Peripheral artery disease is a major risk factor for lower extremity amputation. Although foot ulcers are not the most common reason, they are an accompanying factor in 25% of patients. The presence of a palpable pulse does not exclude peripheral vascular disease (5). Parameswaran et al (6) reported that evaluation with the Ankle Brachial Pressure Index had 63% sensitivity and 97% specificity. Therefore, the contribution of radiology to diabetic foot management cannot be ignored.

In the clinic, the main aim in the treatment of diabetic foot patients is to differentiate infection from changes secondary to neuropathy and to prevent amputations associated with delayed osteomyelitis. Differentiation of these two pathologies is achieved with imaging methods (7), the most widespread of which is direct radiography. According to the American College of Radiology Appropriate Use Criteria list, it has been reported as the most appropriate method in different combinations of findings consisting of soft tissue swelling, neuropathy and ulcer (7,8).

Colour Doppler Ultrasonography (CDUS), which encodes blood flow information as a colour spectrum in a selected area on an ultrasonography image is the basic non-invasive imaging method of the vascular system. Changes occurring at different degrees from the early stages to the late stages of vascular complications in the process of diabetic foot development can be identified (7).

Lower extremity arterial Computed Tomography Angiography (CTA), which can be shown in great detail, can give more quantitative information about vascular structures and is a diagnostic method which has been used more often recently. Magnetic Resonance Imaging (MRI) has higher sensitivity and specificity than other methods, and is an imaging method which can better differentiate changes associated with neuropathy and infection (7).

The aim of this study was to determine the relationship of soft tissue and bone lesions with vascular flow according to different imaging methods in patients with diabetic foot.

Materials and Methods

This retrospective, cross-sectional, descriptive study was conducted in the Radiodiagnostic Department of a university hospital. Approval for the study was granted by the Local Ethics Committee of Harran University (decision no:E.35550, dated: 28.08.2019). The study included adult patients diagnosed with diabetic foot between January

2018 and February

2020, for whom radiological imaging was requested. The patients included in the study were those who were applied with foot MRI, lower extremity arterial CDUS and lower extremity arterial CTA. CDUS examinations were performed by radiologists with at least 2 years of experience. Patients were excluded from the study if any one of these 3 examinations had not been performed at the same time. From the hospital PACS (Picture Archiving and Communication Systems), the MR and CTA images of the patients were re-evaluated by an experienced radiology specialist, blinded to the clinical table. Femoral artery, popliteal artery, tibialis anterior and posterior arteries, peroneal artery, dorsalis pedis artery were evaluated in CDUS and CTA examinations. Patient information was retrieved from the hospital medical records system.

Infection findings (cellulitis, abscess, osteomyelitis, tenosynovitis, joint effusion, subchondral cyst) and arterial vascular blood flow (sufficient/insufficient) were evaluated as 2 main parameters and sub-headings. Diagnostic findings of infection obtained on foot MRI were accepted as the gold standard.

The same patients were separated into 2 groups according to the CTA images, as those with insufficient arterial blood flow (those with no arterial blood flow [full obstruction] and those with arterial narrowing of $\geq 70\%$), and those with sufficient arterial blood flow (those with 50-70% arterial narrowing and those with $< 50\%$ narrowing).

The CDUS results were evaluated from a re-interpretation of the old reports. Patients were separated into 2 groups according to the CDUS results as those with insufficient arterial flow (no flow or monophasic flow) and those with sufficient arterial flow (biphasic or triphasic flow).

To evaluate the relationship between the blood flow evaluation methods and prognosis, comparisons were made by separating the patients into 2 groups as those applied with medical treatment or debridement (Group 1), and those applied with amputation (Group 2). MR examinations were performed using a Magnetom Skyra[®], (Siemens Healthcare Erlangen Germany) device with 3-T magnetic power, and a 16-channel extremity coil. The same parameters were used for all patients in the acquisition of axial fat-suppressed T2A TSE images (NEX: 1, TR:2870ms, TE:45ms, FA:140, Thk:4 mm) and T1A images (NEX: 1, TR: 521ms, TE: 12ms, FA:150 Thk: 4 mm). In the CTA imaging, a 256-slice Dual CT[®] (General Electric Healthcare, Waukesha, WI, USA) was used. CDUS examinations were performed using an ACUSON S3000 (Siemens Healthcare Erlangen Germany) device with a 9L4 linear probe.

On the MRI findings, the presence of abscess was accepted as fluid with characteristics similar to fluid on fluid-sensitive sequences, thick irregular walls with oedema observed in the surrounding and peripheral staining on post-contrast images. Osteomyelitis was accepted as a low signal in bone marrow on T-weighted images, a high signal, loss of cortex,

and an increased signal in the surrounding associated with periosteal reaction on T2-weighted series, and excessive contrast involvement following the administration of contrast material. Cellulitis was accepted as thickening in the skin, evident lines in subcutaneous tissues, and intense staining after contrast material administration. Tenosynovitis was accepted as thickening in the tendon sheath and the presence of fluid, joint effusion as increased fluid in the joint space, and the presence of subchondral cyst as cystic changes in the subchondral area (9, 10).

Statistical Analysis

Data obtained in the study were analyzed statistically using IBM SPSS for Windows Ver. 23.0 software (Statistical Package for Social Sciences, IBM Inc., Illinois-USA®). Conformity of the data to normal distribution was evaluated with the Shapiro-Wilk Normality test. Descriptive statistics were stated as mean \pm standard deviation or median (min-max) values, frequency (n) and percentage (%), in accordance with the distribution. The Chi-square test was used to compare categorical variables in groups, and the Mann Whitney U test was used for continuous variables. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Evaluation was made of a total of 79 patients, comprising 52 (65.8%) females and 27 (34.2%) males with a mean age of 59.9 ± 8.8 years (range, 41-81 years). The most commonly seen finding was cellulitis (n:57, 72.2%) and the least seen was subchondral cyst (n:14, 17.7%) (Table 1). According to the CDUS findings, arterial blood flow was absent in 24.1%, and was monophasic in 27.8%. Vascular blood flow on CDUS was accepted as insufficient in 41 (51.9%) patients. On the CTA images, complete obstruction was determined in 21.5% of patients and $>70\%$ narrowing in 20.3%. Vascular blood flow was accepted as insufficient in 46 (58.2%) patients according to the CTA findings (Table 2). In the CTA examinations, insufficient blood flow was determined in 65% of the patients determined with osteomyelitis, in 48% with abscess, in 76% with cellulitis, in 26% with tenosynovitis, in 35% with joint effusion, and in 22% with subchondral cyst. No statistically significant difference was determined between the clinical findings and the blood flow status when the grouping was made according to the CTA reports. In the interpretation of the CDUS findings, insufficient blood flow was determined in 63% of the patients determined with osteomyelitis, in 61% with cellulitis, in 34% with abscess, in 34% with tenosynovitis, in 29% with joint effusion, and in 17% with subchondral cyst. A statistically significant difference was determined in the blood flow determined with CDUS only in the patients determined with cellulitis ($p=0.021$) (Table 3). In 50% of the patients with $>70\%$ narrowing and 11% of those with full obstruction identified on CTA, the presence of biphasic or triphasic flow was reported with CDUS. Monophasic flow was reported to be observed with CDUS in 35% of patients with full obstruction

identified on CTA (Table 4). In 30% of the patients evaluated with insufficient blood flow on CTA, flow was determined to be sufficient according to the CDUS findings, and in 39% of the patients evaluated with sufficient blood flow on CTA, flow was determined to be insufficient according to the CDUS findings. A statistically significant difference was determined in the comparison of the CTA vascular narrowing rates and the CDUS blood flow findings ($p=0.007$) (Table 4). Recovery was determined in 30 (38%) patients with medical treatment only and in 21 (26.6%) with debridement and medical treatment. Amputation was performed in 35.4% of patients: toe amputation (n:16, 20.3%), foot amputation (n:6, 7.6%) and below-the-knee amputation (n:6, 7.6%). The relationship between prognosis and imaging methods was evaluated. In the patient group determined with insufficient blood flow in both CDUS and CTA imaging methods, significantly more amputations were performed ($p=0.035$, $p=0.000$) (Table 5). (Figure 1a,b,c) (Figure 2a,b,c)

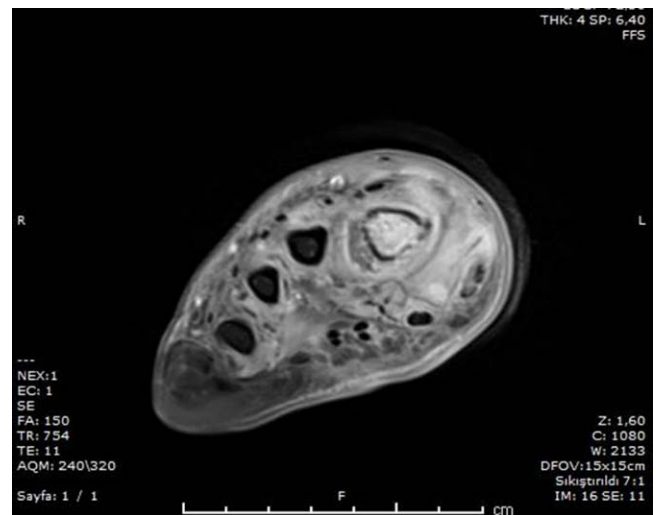


Figure 1a. Axial T2.

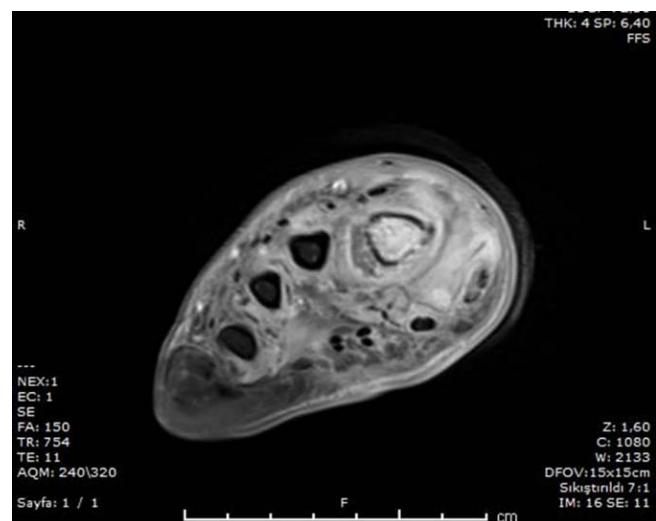


Figure 1b. Axial T1 In weighted MR images, signal changes reflecting the proximal phalanx of the first finger and osteomyelitis in the first metatarsal bone, an abscess formation of approximately 22x19 mm fistulized to the skin at the level of the first metatarsopharyngeal joint, and diffuse signal increases reflecting edema-inflammation in the surrounding soft tissue

planes were observed.



Figure 1c. In MIP CT angiography image; The tibialis anterior posterior and peroneal arteries on the left show less contrast than expected, and the peroneal artery cannot be traced in the lower half (Stenosis?).

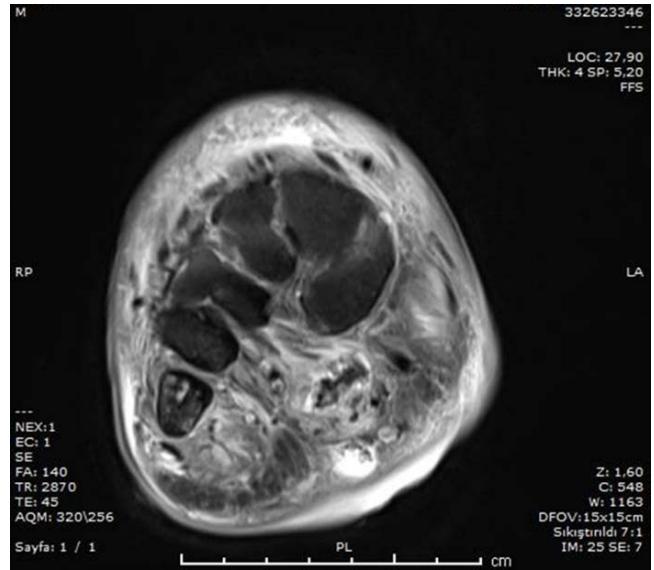


Figure 2b. Axial T1 weighted MR images are compatible with the phalanges of the fifth finger and the fourth and fifth metatarsal bone osteomyelitis and accompanying soft tissue abscess formations.

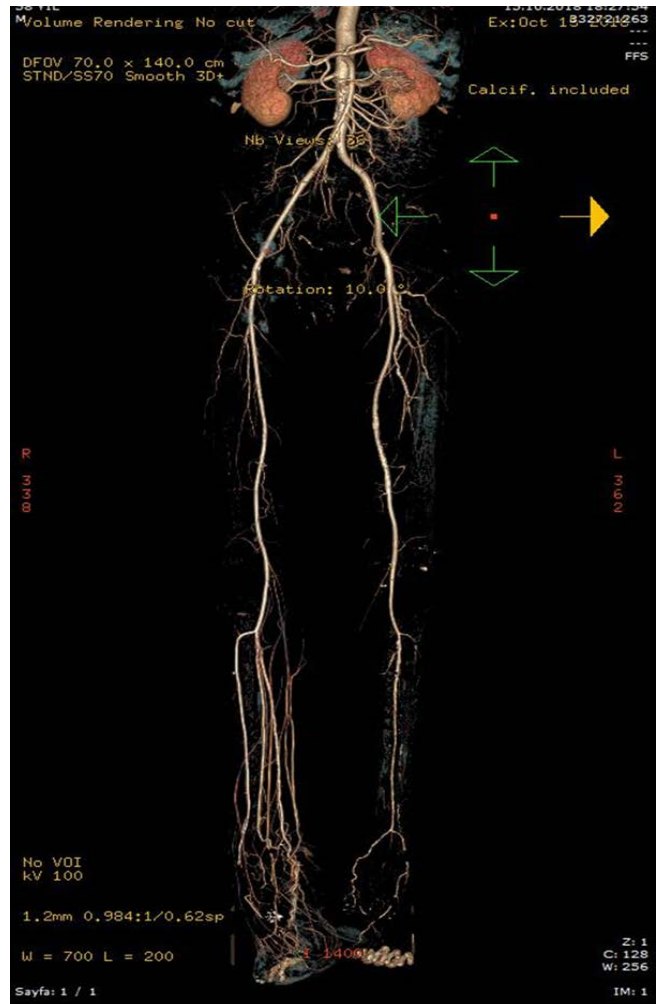


Figure 2c. In MIP CT angiography image; The peroneal artery on the left is very fine calibrated, but cannot be traced in the lower half (occluded?).

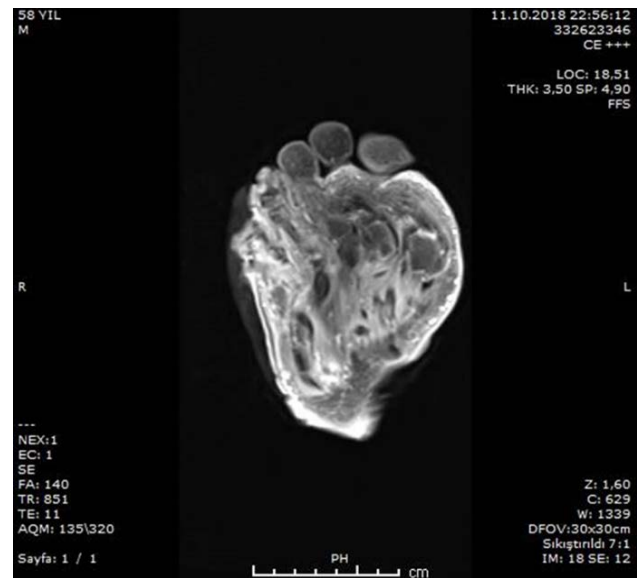


Figure 2a. Axial T2.

Table 1. Clinical characteristics according to the MRI findings.

Clinical Characteristics		n	(%)	Total n (%)
Osteomyelitis	Absent	32	40.5	79 (100)
	Present	47	59.5	
Abscess	Absent	47	59.5	79 (100)
	Present	32	40.5	
Cellulitis	Absent	22	27.8	79 (100)
	Present	57	72.2	
Tenosynovitis	Absent	52	65.8	79 (100)
	Present	27	34.2	
Joint effusion	Absent	52	65.8	79 (100)
	Present	27	34.2	
Subchondral cyst	Absent	65	82.3	79 (100)
	Present	14	17.7	

Table 2. The relationship between blood flow and imaging methods.

Imaging methods		n	(%)	n (%)		
CDUS Flow Findings	Insufficient blood flow	No flow	19	24.1	41 (51.9)	
		Monophasic flow	22	27.8		
	Sufficient blood flow	Biphasic or triphasic flow	38	48.1	38 (48.1)	
Total				79 (100)		
CTA Flow Findings	Sufficient blood flow	< 50% narrowing	36	45.6	46 (58.2)	
		50-70% narrowing	10	12.7		
		Insufficient blood flow	>70% narrowing	16	20.3	33 (41.8)
			Total narrowing	17	21.5	
Total				79 (100)		

CDU: Colour Doppler Ultrasound; CTA: Computed Tomography Angiography

Table 3. The relationship between CDUS flow findings and the sociodemographic and clinical characteristics.

Sosyodemografik ve klinik özellikler		CDUS blood flow			p value	CTA blood flow			p value
		Insufficient n (%)	Sufficient n (%)	Total n (%)		Insufficient n (%)	Sufficient n (%)	Total n (%)	
Gender	Male	31 (75.6)	21 (55.3)	52 (65.8)	0.057	28 (60.9)	24 (72.7)	52 (65.8)	0.273
	Female	10 (24.4)	17 (44.7)	27 (34.2)		18 (39.1)	9 (27.3)	27 (34.2)	
Osteomyelitis	Absent	15 (36.6)	17 (44.7)	32 (40.5)	0.461	16 (34.8)	16 (48.5)	32 (40.5)	0.221
	Present	26 (63.4)	21 (55.3)	47 (59.5)		30 (65.2)	17 (51.5)	47 (59.5)	
Abscess	Absent	27 (65.9)	20 (52.6)	47 (59.5)	0.232	24 (52.2)	23 (69.7)	47 (59.5)	0.118
	Present	14 (34.1)	18 (47.4)	32 (40.5)		22 (47.8)	10 (30.3)	32 (40.5)	
Cellulitis	Absent	16 (39.0)	6 (15.8)	22 (27.8)	0.021	11 (23.9)	11 (33.3)	22 (27.8)	0.357
	Present	25 (61.0)	32 (84.2)	57 (72.2)		35 (76.1)	22 (66.7)	57 (72.2)	
Tenosynovitis	Absent	27 (65.9)	25 (65.8)	52 (65.8)	0.995	34 (73.9)	18 (54.5)	52 (65.8)	0.073
	Present	14 (34.1)	13 (34.2)	27 (34.2)		12 (26.1)	15 (45.5)	27 (34.2)	
Joint effusion	Absent	29 (70.7)	23 (60.5)	52 (65.8)	0.339	30 (65.2)	22 (66.7)	52 (65.8)	0.893
	Present	12 (29.3)	15 (39.5)	27 (34.2)		16 (34.8)	11 (33.3)	27 (34.2)	
Subchondral cyst	Absent	34 (82.9)	31 (81.6)	65 (82.3)	0.875	36 (78.3)	29 (87.9)	65 (82.3)	0.270
	Present	7 (17.1)	7 (18.4)	14 (17.7)		10 (21.7)	4 (12.1)	14 (17.7)	

Percentage (%) values are the column percentage. CDU: Colour Doppler Ultrasound; CTA: Computed Tomography Angiography

Table 4. Comparisons of the CTA and CDUS narrowing and blood flow findings.

CDUS Flow Findings		CTA Narrowing Rates				Total n = 79 (%)
		Sufficient flow		Insufficient flow		
		< 50% n = 36 (%)	50%-70% n = 10 (%)	> 70% n = 16 (%)	Full obstruction n = 17 (%)	
<i>Insufficient flow</i>	<i>No flow</i>	2 (5.6)	3 (30)	5 (31.3)	9 (52.9)	19 (24.1)
	<i>Monophasic</i>	10 (27.8)	3 (30)	3 (18.8)	6 (35.3)	22 (27.8)
<i>Sufficient flow</i>	<i>Biphasic or triphasic</i>	24 (66.7)	4 (40)	8 (50)	2 (11.8)	38 (48.1)

CDUS Flow Findings	CTA Flow Findings		Total n (%)	p value
	Sufficient n (%)	Insufficient n (%)		
<i>Sufficient</i>	28 (60.9)	10 (30.3)	38 (48.1)	0.007
<i>Insufficient</i>	18 (39.1)	23 (69.7)	41 (51.9)	
Total n (%)	46 (58.2)	33 (41.8)	79 (100)	

Percentage (%) values are the column percentage. CDUS: Colour Doppler Ultrasound; CTA: Computed Tomography Angiography

Table 5. Relationships between prognosis and blood flow according to the imaging methods.

Prognosis	CDUS Flow Findings			p value	CTA Flow Findings			p value
	Insufficient n (%)	Sufficient n (%)	Total n (%)		Insufficient n (%)	Sufficient n (%)	Total n (%)	
Group 1	22 (27.8)	29 (36.7)	51 (64.6)	0.035	13 (16.5)	38 (48.1)	51 (64.6)	0.000
Group 2	19 (24.1)	9 (11.4)	28 (35.4)		20 (25.3)	8 (10.1)	28 (35.4)	
Total n (%)	41 (51.9)	38 (48.1)	79 (100)		33 (41.8)	46 (58.2)	79 (100)	

Percentage (%) values are the column percentage. CDUS: Colour Doppler Ultrasound; CTA: Computed Tomography Angiography

Discussion

The aim of using non-invasive methods in the treatment of diabetic foot is to obtain basic information on which decisions will be based related to advanced tests or treatment. Although catheter angiography is the gold standard in the evaluation of vascular structures, it is an invasive and expensive method. In addition, not only physiological information but also more anatomic information is provided. While CTA provides anatomic evaluation, CDUS also provides functional evaluation. As peripheral artery disease is known to be a functional problem, CTA, which provides a more morphological and limited hemodynamic evaluation, remains insufficient and so a functional examination such as CDUS is required (11). When the relationship of these two modalities with prognosis is examined, it can be seen that amputation rates increase when there is insufficient blood flow.

Of the cases seen to have sufficient blood flow on CTA, 39% were identified as having insufficient blood flow on CDUS, or from another perspective, 30% of the patients with insufficient blood flow on CTA, were identified with sufficient blood flow.

Although this seems to be a negative aspect of the CDUS method, that mono and biphasic flow was determined on CDUS in 8 of 17 patients with a diagnosis of diabetic foot with complete obstruction on CTA seems to be a more realistic diagnosis. In a review by Kilicoğlu (7), it was reported that although rare, very low flows could be determined with CDUS in distal arteries determined with complete obstruction on angiography.

With the exception of cellulitis clearly determined on MRI, no difference was seen between the two imaging methods in respect of the demonstration of any of the 7 clinical criteria. Blood flow was reported to be sufficient more often with CDUS, only when cellulitis was present in the patients with diabetic foot. From the basic known pathophysiology, although this could be due to an increase in vasodilatation and blood circulation associated with neuromediators in inflammatory reactions, it may also be because of an acceleration in systolic flow in this region as the narrowness increases in the vascular lumen (7, 11).

Another important finding of the study was that the blood flow was determined to be insufficient on CDUS in more than 60% of the diabetic foot patients diagnosed with osteomyelitis and cellulitis on MRI (63%, 61%, respectively). Although not to a statistically significant level, higher rates of insufficient flow were determined on CTA, in the presence of these two diagnoses, including other clinical diagnoses (65%, 76%, respectively). In comparison with diagnostic angiography, the sensitivity and specificity of CDUS examination has been reported to be extremely high in the evaluation of blood flow (7, 11).

It has been reported that amputation rates in patients with diabetic foot could be reduced by 50% with a multidisciplinary approach to correct diagnosis and treatment (5). CTA is a non-invasive examination method which is used in the evaluations of lower extremity vascular structures, which can show collateral circulation and variations in addition to normal anatomy, and from which 3-dimensional

images can be formed. Although there are also disadvantages such as exposure to ionising radiation and the need to use contrast material, CTA is widely used in evaluation before surgery to arterial structures or endovascular interventional procedures (13).

MRI is another imaging method with an important place in the management of diabetic foot. It is a method which does not contain ionising radiation, has high soft tissue resolution and provides a definitive diagnosis in many diseases. It has been reported to have 90% sensitivity and 83% specificity in diabetic foot (8, 14). Contrast MRI examination of diabetic foot provides detailed information about abscess, osteomyelitis, tendinitis, tenosynovitis, joint effusion, and neuropathic arthropathy, which cannot be seen on inspection (15). It is also useful in surgical planning and determining localisation (13).

Changes in neuropathic arthropathy start first from bone tissue and result in deformation, while infection emerges with defects such as ulcers and calluses developing primarily in the skin. Anatomic differentiation of changes in the bone structure, the preservation of skin integrity, and the contrast pattern are important in the differential diagnosis (7). The application of dynamic contrast MRI is a reliable, non-invasive imaging method, providing parameters which can be repeated in the differential diagnosis of osteomyelitis from acute neuropathic arthropathy. Thus, clinicians can select subsequent procedures appropriate for osteomyelitis in diabetic foot, and treatments can be planned accordingly (17).

There were some limitations to this study, primarily that the retrospective design could have caused difficulties in accessing some data. There was no interobserver reliability evaluation of the radiologist who re-interpreted the CTA findings, but the mandatory specialist training received was accepted as the gold standard. The CDUS comments were used in their original form because the procedure could not be applied again.

Conclusion

In conclusion, the relationships between CTA flow findings and clinical diagnosis provided similar results when compared with the relationships between the diagnosis and the flow findings of CDUS, which is less expensive and easy to apply. In the diagnosis of complications developing secondary to diabetes, and in the decision for amputation, both CDUS and CTA imaging methods are of value. The clinical and examination findings of the diabetic patient should not be ignored when deciding which of the MRI, CDUS and CTA examinations should be applied.

Ethical Approval: This retrospective, cross-sectional, descriptive study was conducted in the Radiodiagnostic Department of a university hospital. Approval for the study was granted by the Local Ethics Committee of Harran University (decision no:E.35550, dated: 28.08.2019).

Author Contributions:

Concept: SSK, MS.

Literature Review: SSK

Design : SSK, AD

Data acquisition: SSK

Analysis and interpretation: SSK, MS, SS

Writing manuscript: MS, SSK

Critical revision of manuscript: . MS, SSK, SS, AD

Conflict of Interest: None

Financial Disclosure: None







References

- Öztürk H, Kalpakçı P, Sezer RE, Yılmaz S, Erturhan S. Cumhuriyet üniversitesi hastanesinde 2007-2012 döneminde diyabetik ayağa bağlı operasyon olan hastaların özellikleri ile yaş ve cinsiyetin diyabetik ayak operasyonlarını tahmin ettirici etkisi. *Türk Aile Hek Derg* 2014;18(2):54-57.
- Sezer RE, Yılmaz S, Sezer H, Erturhan S. Sivas'ta diyabet ve diyabetik ayak prevalansı, 2008. *Türk Aile Hek Derg* 2012;16(SB-22):149.
- Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg* 2006;45(5 Suppl):1-66.
- Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of lowerextremity disease in the US adult population ≥40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care* 2004;27:1591-1597.
- Wu SC, Driver VR, Wrobel JS, Armstrong DG. Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3(1):65-76.
- Parameswaran GI, Brand K, et al. 2005. Pulse oximetry as a potential screening tool for lower extremity arterial disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 165:442-6.)
- Kılıçoğlu ZG, Kılıçoğlu Öİ. Diyabetik ayakta görüntüleme. *TOT-BİD Dergisi* 2015; 14:363-376.
- Schweitzer ME, Daffner RH, Weissman BN, Bennett DL, Blebea JS, Jacobson JA, et al. ACR Appropriateness Criteria on suspected osteomyelitis in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Radiol* 2008;5(8):881-886. CrossRef)
- Kerimoğlu Ü, Diyabetik ayak. *Trd Sem* 2016; 4: 505-515
- Pourbagher A. El Bileği ve Elin Patolojik Değişiklikleri *Trd Sem* 2014; 2: 90-102
- Yıldız B, Caymaz İ. Comparison of the Doppler ultrasonography and the multidetector computed tomography findings in the lower extremity peripheral artery disease. *Cumhuriyet Med J* 2013; 35: 503-509
- Cosman DV, Ellison JE, Wagner WH, Carroll RM, Treiman RL, Foran RF, et al. Comparison of contrast arteriography to arterial mapping with color-flow duplex imaging in the lower extremities. *J Vasc Surg* 1989;10(5):522-528.
- Cook TS. Computed tomography Angiography of the lower extremities. *Radiologic Clinics of North America* 2016;54(1):115-130.
- Kapoor A, Page S, Lavalley M, Gale DR, Felson DT. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167(2):125-132.
- Mayank Mahendra, Rahul Singh Diagnostic Accuracy and Surgical Utility of MRI in Complicated Diabetic Foot. *J Clin Diagn Res* 2017 Jul;11(7):RC01-RC04. DOI: 10.7860/JCDR/2017/25902.10154

16. Aragon-Sánchez J, Lazaro-Martínez JL, Hernandez-Herrero C, Campillo-Vilorio N, Quintana-Marrero Y, Garcia-Morales E et al. Does osteomyelitis in the feet of patients with diabetes really recur after surgical treatment? Natural history of a surgical series. *Diabet Med.* 2012;29(6):813-818.
17. Liao D, Xie L, Han Y, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating osteomyelitis from acute neuropathic arthropathy in the complicated diabetic foot. *Skeletal Radiol.* 2018;47(10):1337-1347. doi:10.1007/s00256-018-2942-4

Transthoracic Lung Biopsy: A Retrospective Evaluation of the First Experiences in A Single Center

Transtorasik Akciğer Biyopsisi: Tek Bir Merkezdeki İlk Deneyimlerin Retrospektif Değerlendirmesi

Mahmut ÇORAPLI¹ , Mustafa GÖKSU² , Hüseyin ALAKUŞ² , Hacı Taner BULUT³ 
Ömer Cenap GÜLYÜZ⁴ , Burçin PEHLİVANOĞLU⁵ 

¹Department of Radiology, Adiyaman Training & Research Hospital, Adiyaman, TÜRKİYE

²Department of General Surgery, Medicine Faculty of Adiyaman University, Adiyaman, TÜRKİYE

³Department of Radiology, Medicine Faculty of Adiyaman University, Adiyaman, TÜRKİYE

⁴Department of Thoracic Surgery, Adiyaman Training & Research Hospital, Adiyaman, TÜRKİYE

⁵Department of Pathology, Başakşehir Çam ve Sakura City Hospital, İstanbul, TÜRKİYE

Abstract

Background: To evaluate the complication and success rates of transthoracic lung biopsies (TTLB) performed under computed tomography (CT) guidance, our first experience and compare them with the literature.

Materials and Methods: Thirty-four CT-guided transthoracic biopsies in 33 consecutive patients with lung lesions, using a 15-cm-long 16-gauge semi-automatic (coaxial) biopsy needle, were retrospectively evaluated. Age, gender, size of the lesion, location, distance to the pleura, needle insertion angle, patient position, presence of emphysema and/or complications (pneumothorax (PTX) and pulmonary hemorrhage (PH)), radiological findings before, during, and after the biopsy, and pathological diagnosis were retrieved from the patient files. The diagnostic success and failure of the method and the complication rates were noted.

Results: PTX and PH were observed in 9 and 7 patients, respectively, and 4 patients had both. The application of a chest tube was necessary in only 4 patients (4 of 9 patients with PTX). None of the patients with PH required additional procedures. The biopsy sample was adequate for a histopathologic evaluation in 32 patients with a diagnostic accuracy rate of 96.6%. The most frequent diagnosis was squamous cell carcinoma (11/33), followed by other types of primary lung tumors in 14 patients, breast carcinoma metastasis in 2 patients, and B-cell lymphoma in 1 patient.

Conclusions: The rate of complication due to CT-guided TTLB seemed to be comparable with the literature. PTX and PH may occur in up to one-fifth-/fourth of patients, but the management of these complications does not require additional procedures in the majority of patients, and the diagnostic accuracy rate is high.

Key Words: Lung, Computed Tomography, Transthoracic Biopsy, Diagnosis, Histopathology

Öz.

Amaç: Bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde yaptığımız transtorasik akciğer biyopsilerinin komplikasyon ve başarı oranlarını, ilk deneyimlerimizi değerlendirmek ve literatür ile karşılaştırmak.

Materyal ve Metod: Akciğer lezyonu olan 33 ardışık hastada 15 cm uzunluğunda 16 gauge yarı otomatik (koaksiyel) biyopsi iğnesi kullanılarak BT eşliğinde 34 transtorasik biyopsi işlemi retrospektif olarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, lezyonun boyutu, yerleşim yeri, plevraya uzaklık, iğne giriş açısı, hasta pozisyonu, amfizem ve / veya komplikasyon varlığı (pnömotoraks ve pulmoner hemoraji), biyopsi öncesi, sırası ve sonrasında radyolojik bulgular değerlendirildi ve patolojik tanıları hasta dosyalarından elde edildi. Yöntemin tanısal başarısı, başarısızlığı ve komplikasyon oranları not edildi.

Bulgular: Pnömotoraks ve pulmoner kanama sırasıyla 9 ve 7 hastada gözlemlendi ve 4 hastada her ikisi de vardı. Sadece 4 hastada göğüs tüpü uygulaması gerekti (9 hastanın 4'ü pnömotorakslı). Akciğer kanaması olan hastaların hiçbirine ek işlem gerektirmedi. Biyopsi örneği, tanısal doğruluk oranı % 96.6 olup, 32 hastada histopatolojik değerlendirme için yeterliydi. En sık tanı skuamöz hücreli karsinomdu (11/33), bunu 14 hastada diğer primer akciğer tümörleri, 2 hastada meme karsinom metastazı ve 1 hastada B hücreli lenfoma izledi.

Sonuç: BT eşliğinde transtorasik akciğer biyopsisine bağlı komplikasyon oranımız literatür ile benzer oranlardaydı. Pnömotoraks hastaların beşte birinde ve pulmoner kanama hastaların dörtte birinde ortaya çıkabilir, ancak bu komplikasyonların tedavisi hastaların çoğunda ek prosedürler gerektirmez ve tanısal doğruluk oranı yüksektir.

Anahtar kelimeler: Akciğer, Bilgisayarlı Tomografi, Transtorasik Biyopsi, Tanı, Histopatoloji

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Mahmut ÇORAPLI

Department of Radiology, Adiyaman Training & Research Hospital, Adiyaman, TÜRKİYE

E-mail: mahmutcorapli@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 09.02.2022

Accepted / Kabul tarihi: 27.04.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1070659

This study was presented as an oral presentation at the 41st Turkish National Radiology Congress (24 October-1 November 2020, Antalya, TÜRKİYE)

Introduction

Computed tomography (CT)-guided transthoracic lung biopsy (TTLB) is a minimally invasive method that plays an important role in the diagnosis and, if necessary, the molecular characterization of lung lesions (1).

While the complication rate of fine needle lung biopsy is low, it may not provide a sufficient number of cells for the diagnosis and/or molecular profiling of the malignant lesions. Therefore, although the complication rates are higher, thick needle biopsy is preferred due to its higher diagnostic accuracy, enabling molecular testing for targeted therapy and immunotherapy, which significantly affects the treatment and prognosis of patients with lung cancer (2, 3). The coaxial technique is more widely used when compared to the non-coaxial technique. Since it is performed with fewer pleural punctures, the risk of developing pneumothorax (PTX) is expected to be lower when the coaxial technique is used. In addition, taking more than one sample from the lesion with the coaxial technique is easier for the practitioner. The aim of this study was to examine the results of CT-guided TTLB, which has recently begun to be performed in our clinic, in patients with lung lesions, and evaluate the success rates and incidence of complications.

Materials and Methods

The study was approved by the Adiyaman University Non-Interventional Ethics Committee (Approval no: 2020 / 9-32).

Case Selection

Thirty-three consecutive patients with a lung mass detected on thoracic CT examinations and/or chest radiographs, who applied to the interventional radiology unit for diagnosis, between February 2019 and October 2020, were included. Informed consent was obtained from the patients prior to the CT-guided TTLB.

CT-Guided TTLB Technique

Blood coagulation tests were performed before the procedure to make sure the patients did not have any coagulopathies. A CT device (Toshiba Aquilion model with 64 detectors, Toshiba Medical Tokyo Japan) was used to localize the lesion and guide the needle. Previous CT examinations of the patients were evaluated, and the patients were positioned in the most suitable position to provide the shortest distance between the lesion and the skin. After positioning, a metallic marker was placed on the skin, and CT images with a slice thickness of 3 mm were obtained before the procedure. Then, the appropriate angle to target the lesion was determined. The skin was cleaned with an antiseptic, local anesthesia with 2% prilocaine (Citanest; Dentsply, York, PA) was applied to all layers from the intercostal space to the skin. A 16-gauge (G) semi-automatic (coaxial) biopsy needle (Geotek Medical

care Products) with a length of 15 cm was used for incisional biopsy. The procedure was performed through the upper surfaces of the costae, in order not to damage the intercostal vascular and neural structures. All of the procedures were performed under the guidance of CT, as it allows for the simultaneous visualization of complications during the procedure. All of the CT-guided TTLB procedures were performed by a single radiologist experienced in interventional radiology (M.Ç.).

Evaluation of the Findings

A total of 34 CT-guided TTLB performed on 33 patients were retrospectively reviewed. Findings on CT images taken before, during, and after the biopsy, as well as chest X-rays taken 4 h post-procedure, to evaluate the presence/absence of PTX and/or pulmonary hemorrhage (PH) were noted. The patients' age, gender, procedure time, size of the lesion, location, distance to the pleura, needle insertion angle, position, presence of emphysema, PTX, PH, and/or other complications, complication management history, and histopathological diagnosis were retrieved from the patient files. Moreover, the diagnostic success and failure rates of the method along with the complication rates were evaluated.

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS Statistics for Windows 23.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). Descriptive statistics were expressed as the frequency (n) and percentage (%) for the categorical variables and as the mean \pm standard deviation (SD) and minimum-maximum values for the continuous variables.

Results

Of the 33 patients included in the study, 24 were male and 9 were female. The mean age was 65.1 ± 13.4 (range 18–85) years. The average lesion diameter was 52.6 ± 23.3 (range 16–100) mm, and the mean distance to the pleura was 8.2 ± 10.6 mm. The lesions were mostly located in the upper left lobe ($n = 13$; 39%), and the majority were solid lesions ($n = 24$; 72%) (Table 1). The average procedure time was 19.4 ± 4.2 (range 13–30) min. No fissure was passed in any of the procedures and the needle penetration angle into the lung was measured as 80° – 90° in the majority ($n = 23$), less frequently as 60° – 79° ($n = 7$) and $<60^\circ$ ($n = 4$). The sampling was repeated up to 4 times (Table 2).

Complications occurred in 12 procedures (35%). Sampling was discontinued in 2 patients due to complications. After a chest tube was placed in 1 patient, the procedure was repeated and then successfully completed without further complications (Figure 1). While PTX occurred in 9 and PH in 7 patients with complications, 4 patients had both PTX and PH (Figure 2).

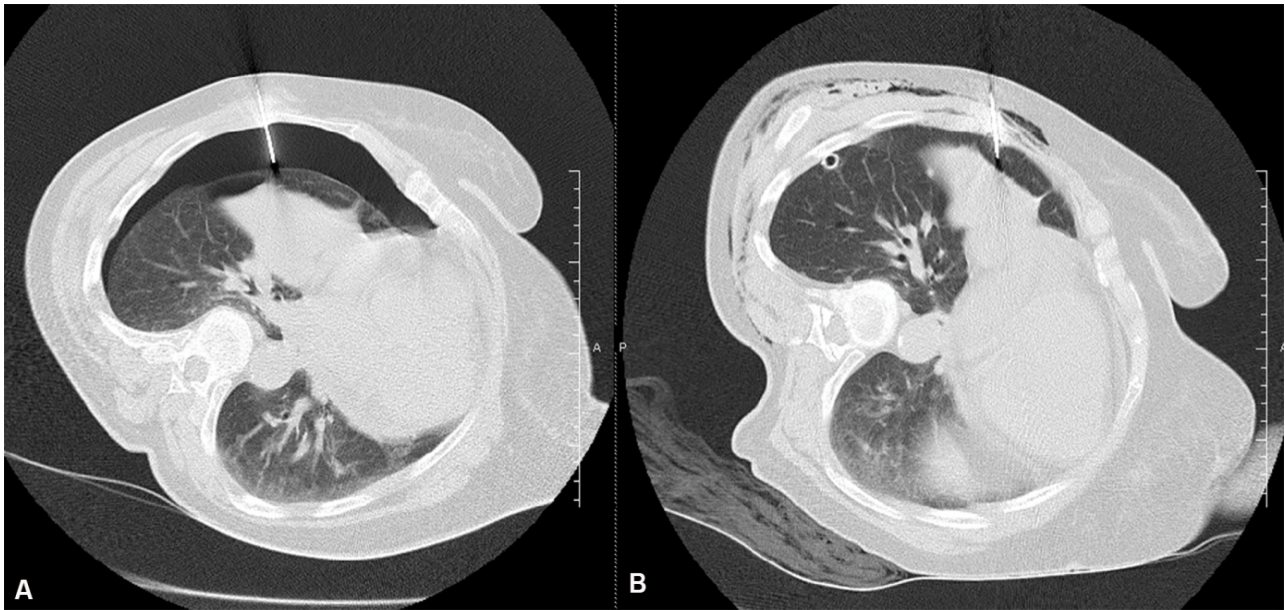


Figure 1. The procedure was terminated due to the occurrence of pneumothorax during TTLB on the mass in the right middle lobe of an 81-year-old woman. After the thorax tube was inserted, the procedure was continued with the thorax tube the next day. The patient was diagnosed with squamous cell carcinoma. No complications occurred during and after the second procedure.

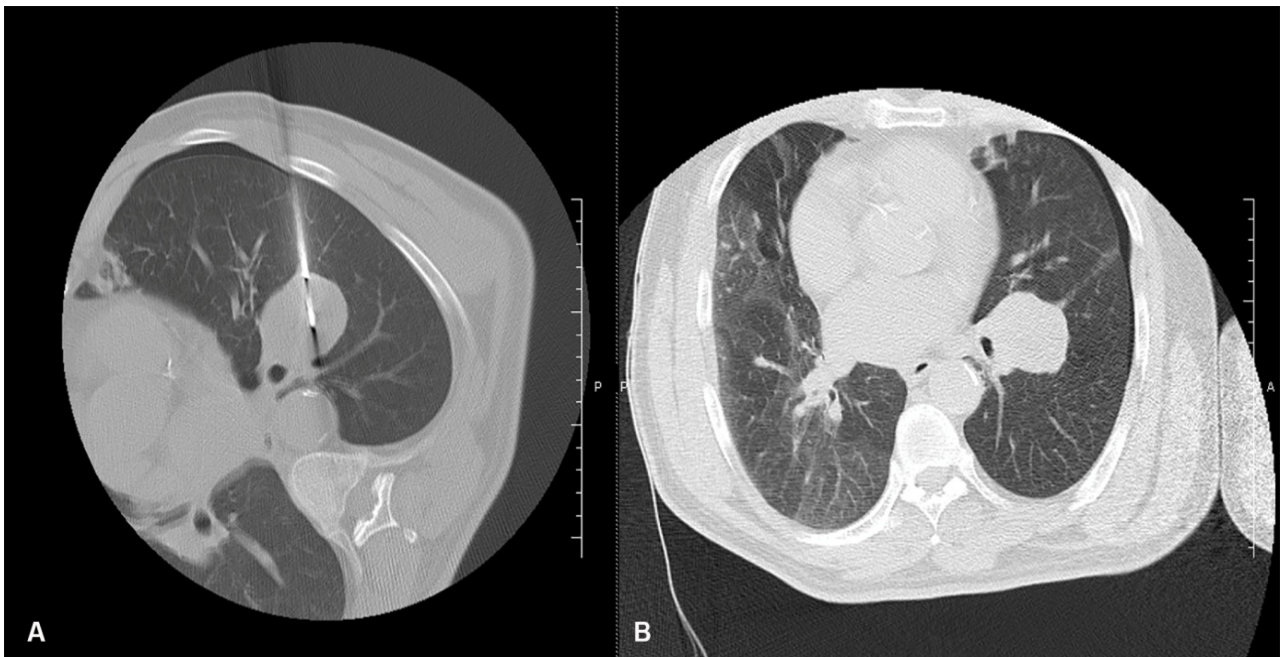


Figure 2. The well-circumscribed solid mass in the left hilar region of a 65-year-old male patient. Percutaneous TTLB was performed in the lateral decubitus position. Malignancy was ruled out in the patient as the histopathologic examination revealed a pulmonary hamartoma. Post-procedure CT showed mild pneumothorax and bleeding in the needle tract. The patient, who had no complaints and no worsening pneumothorax during follow-up, was discharged.

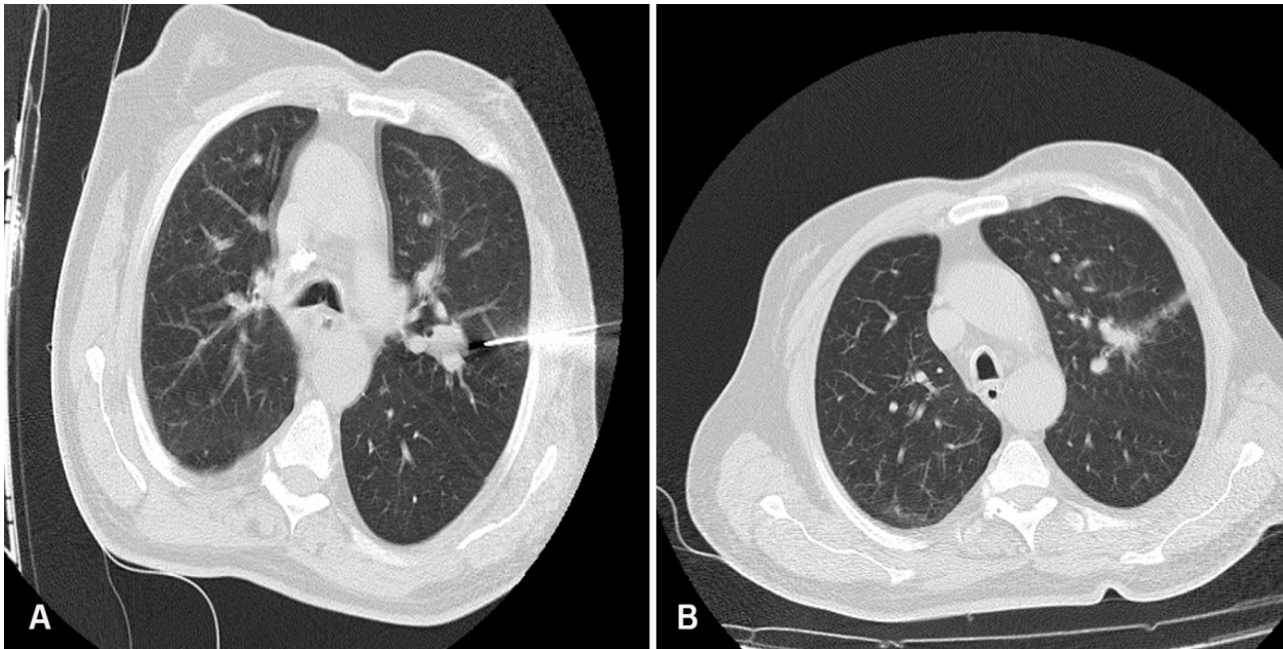


Figure 3. A 77-year-old male patient underwent TTLB due to a left upper lobe mass. Pathological diagnosis was made as squamous cell cancer. In the post-procedural CT, bleeding was observed in the needle tract. The patient, who had no complaints during follow-up, was discharged.

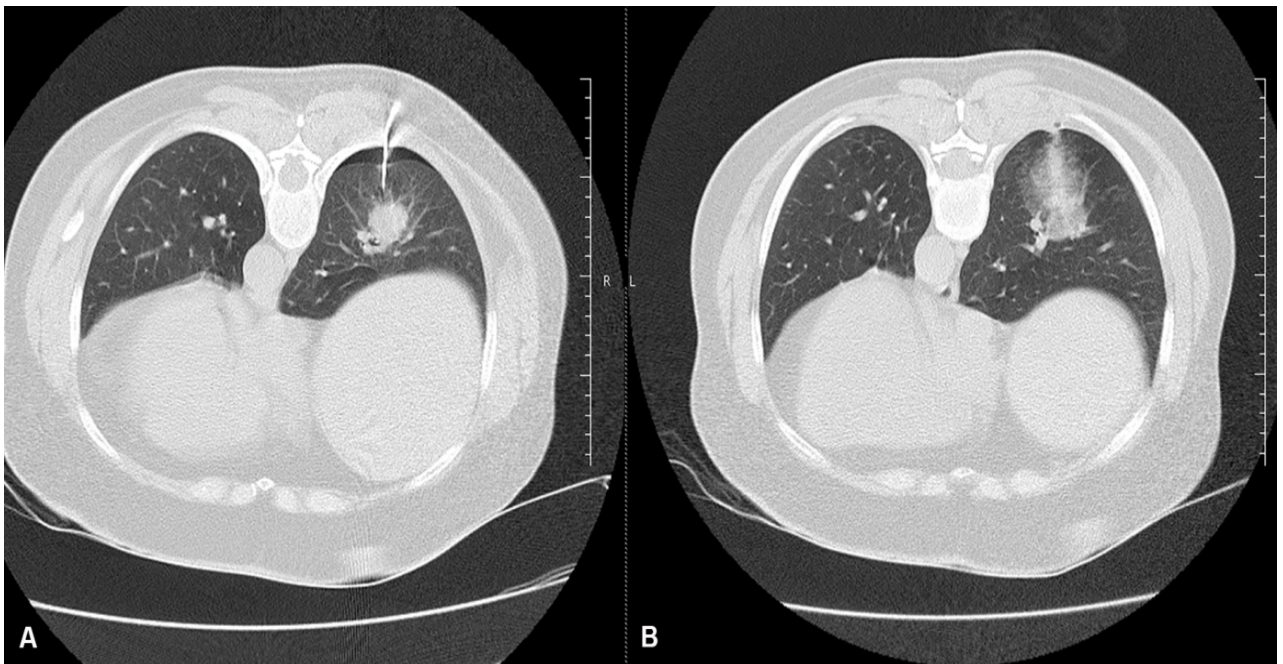


Figure 4. During the TTLB procedure performed on the mass in the right lower lobe of a 55-year-old female patient, minimal pneumothorax was observed while the needle was advanced towards the lesion. The procedure had to be discontinued due to hemoptysis in the patient. In the follow-up CT, hemorrhage was observed around the lesion and in the needle tract.

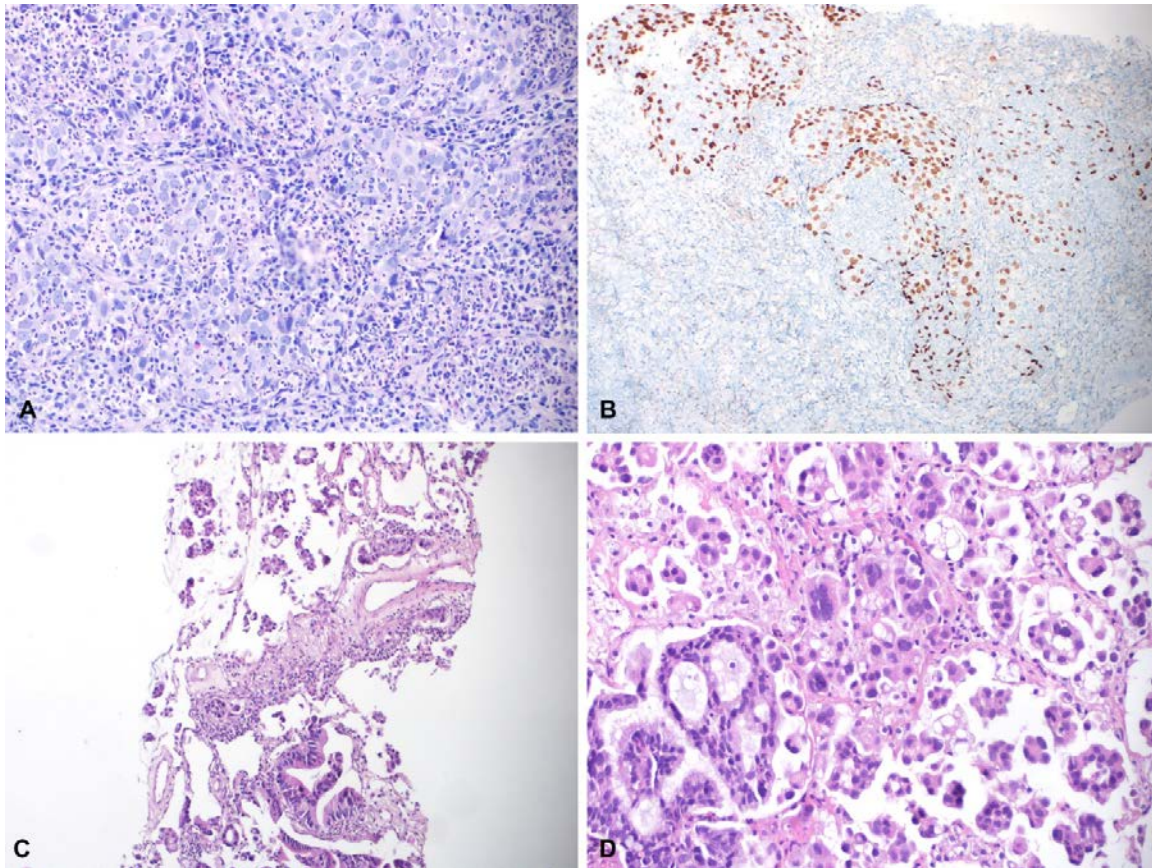


Figure 5. A-B) Squamous cell carcinoma, which was the most common diagnosis in the study group. A) Neoplastic infiltration composed of cells with oval nuclei, prominent nucleoli, and eosinophilic cytoplasm. Note the significant neutrophilic infiltration of the tumor. Hematoxylin eosin, x200, and B) P63 positivity in the tumor cells, supporting the squamous origin, immunohistochemistry, x100. C-D) Adenocarcinoma composed of acinar and micropapillary components, and hematoxylin-eosin, at x100 and x400.

Table 1. Patient and lesion characteristics

Patient Related Factors	
Mean Age \pm SD	65.1 (\pm 13.4); 18–85
Gender (n)	
Female	10
Male	23
Emphysema (n)	
Present	14
Absent	19
Lesion Related Factors	
Size (mm)	
Mean \pm SD	52.6 (\pm 23.3)
Range	18–100
Location (n)	
Right upper lobe	9
Right middle lobe	5
Right lower lobe	4
Left upper lobe	13
Left lower lobe	2
Distance to pleura (mm)	
Mean \pm SD	8.2 (\pm 10.6)
Range	0–32
Characteristic (n)	
Solid	24
Necrotic	3
Consolidated	5
Calcific	1

A chest tube was placed in 4 patients with PTX, and the average number of days of chest tube application was 4 (range 3–5) days. PH occurred within the needle tract in 5 patients, while it was perilesional in 4 patients, and was located both in the biopsy tract and in the perilesional area in 2 patients (Figure 2–4). No additional bronchoscopic and/or endovascular intervention was required for the treatment of PH (Table 2).

The CT-guided TTLB sample was adequate for histopathological diagnosis, except 1 patient. In that particular patient, the biopsy procedure had to be discontinued due to hemo-PTX and significant perilesional bleeding. The majority of the patients (n=25) had primary malignant tumors, non-small cell types being the predominant type of tumor (n=23) (Table 3) (Figure 5). Moreover, 2 patients had breast cancer metastasis and the lesion was diagnosed as pulmonary hamartoma in 1 patient.

Table 2. Procedure details including complications

Position (n)	
Supine	8
Prone	9
Lateral decubitus	17
Number of samples (n)	
Mean ± SD	2.4 (±0.8)
Range	0–4
Thickness of the needle (G)	16 G
Processing time (min)	19.4±4.2; (Range 13–30 min)
Passing fissures (n)	
Yes	0
No	34
Presence of complications (n)	
Yes	12
No	22
Type of complication (n)	
Pneumothorax	9
Pulmonary hemorrhage (no additional treatment needed)	7
Need for chest tube insertion	4

Table 3. Results of the histopathologic evaluation.

Diagnosis of the patients	
Squamous cell carcinoma	11
Adenocarcinoma	9
Consistent with non-small cell carcinoma	3
Small cell/neuroendocrine carcinoma	2
Pulmonary hamartoma	1
Breast ca metastasis	2
B-cell lymphoma	1
Inflammation/organized pneumonia	2
Nonspecific changes	1
Inadequate/unsuccessful	1
Total	33

Discussion

As lung cancer is one of the leading causes of cancer-related deaths, the distinction of malignant lung lesions from benign entities is critical. TTLB is an important invasive procedure for diagnosis, especially in peripherally located lung lesions, and fiberoptic bronchoscopy (FOB) and/or endobronchial ultrasonography (EBUS) is used as the first choice in centrally located lesions. One of the most important factors in the development of complications is the location of the lesion. The diagnostic value of bronchoscopic biopsy may be limited, especially in peripheral lesions. In such cases, performing CT-guided TTLB plays an important role in both the diagnosis and, if necessary, in staging. It is a widely accepted diagnostic method for the diagnosis of lung lesions, with high diagnostic accuracy rates ranging from 71% to 95% (1–3). In addition, the biopsy sample is needed for molecular tests to determine the optimal targeted therapy for the patients with lung cancer (4).

The success and complication rates for CT-guided TTLB seemed to be similar to those reported in the literature. PTX is the most common complication and its frequency varies between 17% and 42% (5, 6), and PH, another common complication, may occur in up to 27% of patients (1, 5, 6). In the

present study, PTX occurred in 26% of the study group and the frequency of PH was 20%, which was compatible with the literature. The rate of necessity for chest tube application during complication management (11%) also fell within the limits that were previously reported (2% to 18%) (7–10). Herein, 16-G needles were used for the procedure. In a recent meta-analysis by Heerink et al., which investigated the effect of a needle thickness between 16 and 20 G on complication rates, it was shown that different PTX and PH ratios were observed, even in the studies using the same needle thickness. However, overall, the authors found that the factors increasing the risk of complications were increased needle thickness, smaller lesion size, and increased parenchymal distance to be passed (11). In a study of 904 patients who underwent TTLB using 18- and 22-G needles, Sabatino et al. detected PTX in 33.8% of the patients, the need for chest tube in 5.9%, and PH in 32.7%. In that study, the size of the lesion, the distance of the lesion to the pleura, the presence of emphysema, the duration of the procedure, and the needle thickness were found to be significant factors affecting the complication rates (5). Although they used thinner needles than those used herein (18–20 G vs. 16 G), their complication rates were higher. Moreover, in their biopsy series, performed by using an 18-G needle, Laurent et al. and Khan et al. found PTX rates of 15.3% and 17%, chest tube necessity rates of 2% and 2.2%, and PH rates of 28.6% and 27.4%, respectively (12, 13). Although larger diameter needles were used herein, the PH rates were lower. However, the rate of PTX and chest tubes necessity was higher. These findings indicated that the complication rates and types may differ among different populations. It was preferred to assess the patients after the procedure with x-ray roentgenogram instead of CT because it contains less radiation. It could be preferred to carry out follow-up imaging with CT if it was needed in the present cases, just as Dusak et al. preferred CT imaging for drainage in cases with empyema for the management of complications that could not be corrected with tube thoracostomy (14).

Using a 16-G needle, Branden et al. and Billich et al. determined the PTX rates as 36% and 34%, the PH rates as 10.8% and 2.9%, and the need for chest tubes as 5.8% and 11.4%, respectively (15,16). When compared to the current study, while the rate of PTX was lower herein, the PH rate was higher. The reason for this may have been the difference in the definition of PH (bleeding in the needle tract was also defined as PH herein) in addition to the differences in the patient profiles.

Interestingly, in the study of Görgülü et al., performed on 65 patients, using an 18-G needle, which was also conducted in a Turkish study population, the authors determined the complication rate as 15.4% and the diagnosis rate as 90.8% (17). In a study of transthoracic lung biopsies performed using a 18-G coaxial semi-automatic biopsy needle on 50 lung lesions, PTX was occurred in 3 patients, hemorrhage in 3 patients, and both PTX and hemorrhage complications occurred in 4 patients (18). The higher complication rate and

diagnosis rate in the current study may have been attributed to the use of a thicker needle (16 G). This possible effect may be further tested by using thinner needles and observing the impact of the needle thickness in complication rates in future studies.

This study had some limitations, such as it was retrospective, conducted in a single center, and not randomized. In addition, the post-procedure follow-up of the patients was made by chest radiography up to 4 h post-procedure. Therefore, late complications could not be evaluated. On the other hand, although this study represented our first experiences with CT-guided TTLB, obtaining similar results as the literature was encouraging.

In conclusion, although two major complications, namely PTX and PH, may occur during TTLB, the spontaneous recovery of complications in most patients, the relatively uncommon need for a chest tube in PTX management, and the rare need for additional vascular intervention in PH make TTLB a reasonable option in the diagnosis of lung lesions, even in centers with less experience.

Ethical Approval: The study was approved by the Adiyaman University Non-Interventional Ethics Committee (Approval no: 2020 / 9-32).

Author Contributions:

Concept: M.Ç.

Literature Review: M.Ç., M.G., H.T.B.

Design : M.Ç., B.P.

Data acquisition: M.Ç., Ö.C.G.

Analysis and interpretation: M.Ç., H.A.

Writing manuscript: M.Ç., M.G.

Critical revision of manuscript: H.T.B., B.P., Ö.C.G., H.A.

Conflict of Interest: None

Financial Disclosure: None

References

- DiBardino DM, Yarmus LB, Semaan RW. Transthoracic needle biopsy of the lung. *Journal of thoracic disease* 2015; 7(Suppl 4), S304–S316.
- Veltri A, Bargellini I, Giorgi L, Almeida PAMS, Akhan O. CIRSE guidelines on percutaneous needle biopsy (PNB). *Cardiovascular and interventional radiology* 2017; 40(10), 1501-1513.
- Russo U, Sabatino V, Nizzoli R, Tiseo M, Cappabianca S, Reginelli A, et al. Transthoracic computed tomography-guided lung biopsy in the new era of personalized medicine. *Future Oncology* 2019; 15(10), 1125-1134.
- Schneider F, Smith MA, Lane MC, Pantanowitz L, Dacic S, Otori NP. Adequacy of core needle biopsy specimens and fine-needle aspirates for molecular testing of lung adenocarcinomas. *American Journal of Clinical Pathology* 2015; 143(2), 193-200.
- Sabatino V, Russo U, D'Amuri F, Bevilacqua A, Pagnini F, Milanese G, et al. Pneumothorax and pulmonary hemorrhage after CT-guided lung biopsy: incidence, clinical significance and correlation. *La radiologia medica* 2021; 126(1), 170-177.
- Gupta S, Wallace MJ, Cardella JF, Kundu S, Miller DL, Rose SC, et al. Quality improvement guidelines for percutaneous needle biopsy. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR* 2010; 21(7), 969–975.
- Lang D, Reinelt V, Horner A, Akbari K, Fellner F, Lichtenberger P, et al. Complications of CT-guided transthoracic lung biopsy. *Wiener klinische Wochenschrift* 2018; 130(7-8), 288-292.
- Deng CJ, Dai FQ, Qian K, Tan QY, Wang RW, Deng B, et al. Clinical updates of approaches for biopsy of pulmonary lesions based on systematic review. *BMC pulmonary medicine* 2018; 18(1), 146.
- Birchard KR. Transthoracic needle biopsy. In: *Seminars in interventional radiology*. Thieme Medical Publishers, 2011; p. 087-097.
- Heyer CM, Reichelt S, Peters SA, Walther JW, Müller KM, Nicolas V. Computed tomography–navigated transthoracic core biopsy of pulmonary lesions: which factors affect diagnostic yield and complication rates? *Academic radiology* 2008; 15(8), 1017-1026.
- Heerink WJ, de Bock GH, de Jonge GJ, Groen HJ, Vliegthart R, Oudkerk M. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. *European radiology* 2017; 27(1), 138-148.
- Laurent F, Latrabe V, Vergier B, Michel P. Percutaneous CT-guided biopsy of the lung: comparison between aspiration and automated cutting needles using a coaxial technique. *Cardiovascular and interventional radiology* 2000; 23(4), 266-272.
- Khan MF, Straub R, Moghaddam SR, Maataoui A, Gurung J, Wagner TOF, et al. Variables affecting the risk of pneumothorax and intrapulmonary hemorrhage in CT-guided transthoracic biopsy. *European radiology* 2008; 18(7), 1356-1363.
- Dusak A, Gökalp G, Doğan M, Baysal T. Toraks tüpünün yetersiz kaldığı ampiyemli olgularda bt eşliğinde perkütan kateter drenaj uygulaması. *Maltepe Tıp Dergisi* 2010; 2(1), 8-13.
- Branden E, Wallgren S, Högberg H, Koyi H. Computer tomography-guided core biopsies in a county hospital in Sweden: Complication rate and diagnostic yield. *Annals of Thoracic Medicine* 2014; 9(3), 149.
- Billich C, Mueche R, Brenner G, Schmidt SA, Krüger S, Brambs HJ, et al. CT-guided lung biopsy: incidence of pneumothorax after instillation of NaCl into the biopsy tract. *European Radiology* 2008; 18(6), 1146-1152.
- Görgülü FF, Öksüzler FY, Arslan SA, Arslan M, Özsoy İE, Görgülü O. Computed tomography-guided transthoracic biopsy: Factors influencing diagnostic and complication rates. *Journal of International Medical Research* 2017; 45(2), 808-815.
- Dere O, Kolu M, Ağyar A, Sarıkaya ZPB, Hocanlı İ, Dusak A. BT kılavuzluğunda transtorasik kesici iğne akciğer biyopsisi: tanısal etkinliği ve komplikasyon oranları. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2019; 16(2), 227-230.

Bal Arısı Sokması Sonrası Gelişen Katarakt Cataract Development Due to Honey Bee Sting

Ali ŞİMŞEK¹ , Çağrı MUTAF¹ , Eren HÜZMELİ¹ 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz.

57 yaşında kadın hasta sol gözünü arı sokması nedeniyle gözde ağrı, kızarıklık ve görme azalması sonucu kliniğimize başvurdu. Sağ gözde görme keskinliği 0,8, sol gözde ise el hareketi seviyesinde idi. Sağ göz biyomikroskopik incelemesi doğal, sol gözde ise kataraktı mevcuttu. Sağ göz içi basıncı 12 mmHg, sol göz içi basıncı 8 mmHg idi. Sol göze fakoemülsifikasyon ameliyatı uygulandı. Görme keskinliği postoperatif birinci hafta 0,8'e yükseldi.

Anahtar Kelimeler: Bal arısı sokması, Fakoemülsifikasyon, Katarakt

Abstract

A 57-year-old woman patient was presented to our clinic with pain, redness and vision loss in her left eye due to honey bee sting. Visual acuity was 0,8 in her right eye and hand move level in her left eye. In biomicroscopy right eye was normal and cataract was detected in her left eye. Intra ocular pressure was 12 mm Hg in her right eye, 8 mm Hg in her left eye. Phacoemulsification was performed. Visual acuity was found 0.8 after one week postoperatively.

Key Words: Honey bee sting, Phacoemulsification, Cataract

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Çağrı MUTAF

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Şanlıurfa-Mardin Karayolu üzeri 18.km,
63050,
Şanlıurfa/TÜRKİYE

E-mail: drmutaf1985@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 15.09.2021

Kabul tarihi / Accepted: 24.08.2022

DOI: 10.35440/hutfd.996012

Giriş

Gözde arı sokması sonucu oluşan yaralanma nadir görülen bir travmadır. Basit konjonktival hiperemiden, yoğun reaksiyon gelişen üveite ; kornea ödeminden, keratit veya korneal opasiteye; katarakt ve glokom oluşmasına kadar değişen klinikte komplikasyonlara yol açabilir. Bu travma ile ilişkili durumlar muhtemelen arının zehirli toksinlerinin virülansı ile gelişen inflamatuvar reaksiyona bağlı olarak prezente olmaktadır. Buna bağlı gelişen komplikasyonlar arı iğnesi ve arı zehri ile oluşan penetrasyon, immünolojik ve toksik reaksiyonlara bağlı olarak gelişir (1). Yaralanmanın nadir olması nedeniyle, hastaların yönetimi için belirlenmiş temel bir klinik kılavuz belirlenememiştir. Biz de bu olguda gözde arı sokmasına bağlı gelişen katarakt olgusunu ve yönetimini paylaşmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Elli yedi yaşında kadın hasta, sol gözünü arı sokmasından 3 gün sonra görmede azalma olması üzerine dış merkezde göz polikliniğine başvurmuştu. Hastaya göz içi basıncı (GİB) yüksekliği sebebiyle yağ lazer iridotomi yapılmış, daha sonrasında tarafımıza sevk edilmişti.

Oftalmolojik muayenede; göz içi basıncı Goldman aplanasyon tonometrisi ile sağ gözde 12 mmHg, solda 8 mmHg olarak bulundu. Hasta topikal brinzolamid-timolol kombinasyonu 2x1, dorzolamid tablet 2x1, latanoprost 1x1, deksametazon damla %0,1 8x1 kullanmaktaydı. Sağ gözde tashihli görmesi 0.8, solda el hareketi seviyesindeydi. Sağ göz ön segment ve arka segment bulguları doğaldı. Sol göz ön segment muayenesinde konjonktival hiperemi, kornea parasantralinde 2x1 mm boyutlarında opasite, iris middilate, saat 3 hizasında iridektomi mevcut, saat 9 hizasında posterior şinesi olduğu görüldü ve matür katarakt tespit edildi. (Şekil 1) Yapılan oküler ultrasonografisinde patolojik bulguya rastlanmadı.



Şekil 1. Preoperatif sol gözde katarakt

Hastadan katarakt ameliyatı için onam formu ve hasta verilerinin bilimsel amaçla kullanılabilmesine dair aydınlatılmış onam formu alındı. Olguya arı sokmasına bağlı travmatik katarakt tanısıyla, lokal anestezi altında sineşiotomi sonrası fakoemülsifikasyon ameliyatı yapıldı. Fakoemülsifikasyon komplikasyonsuz olarak tamamlandı ve kapsül içine

katlanabilir hidrofilik akrilik göz içi lens implantasyonu yapıldı.

Ameliyat sonrası birinci günde göz içi basıncı 15 mmHg, görme keskinliği 0.6 idi. Biyomikroskopik muayenesinde kornea saydam, ön kamara forme, pupil düzensizdi. İris atrofisi olduğu gözlemlendi ve göz içi lensi santralizeydi (Şekil 2). Fundus doğal bulundu. Moksifloksasin damla 4x1, prednizolon asetat damla 8x1 verilerek hasta taburcu edildi. Ameliyat sonrası görme keskinliği birinci haftadan itibaren 0.8 idi.



Şekil 2. Postoperatif göz içi lens santralize

Tartışma

Gözde izole arı sokmasına bağlı yaralanma nadir görülen bir durumdur. Bu travma ile ilişkili oküler morbidite, arının bileşenleri tarafından hazırlanan zehirli toksinlerin doğası ve virülansı ile hastanın sonraki enflamatuvar tepkisi arasındaki etkileşime bağlı olacaktır (2). Semptomlar önemsiz tahrişten ileri derecede görme azalmasına kadar değişebilir. Arı iğnesi sokması sonucu pek çok oküler komplikasyon gelişebilir. Yaralanmalar penetran, immünolojik ve toksik reaksiyonlara bağlı veya her üç mekanizmanın bir kombinasyonu olarak görülebilir. Gözde arı sokması sonucu oluşan reaksiyonun patofizyolojisinde önce iğne aracılığı ile arı zehri göz içine salınır (4). Arı sokmasının ani ve şiddetli toksik etkileri primer olarak mellitin ve apamin tarafından başlatılmaktadır (1). Arı sokmasına bağlı olan reaksiyonlar arı iğnesinden ziyade enjekte edilen zehre bağlı olarak gelişir. Kompleks venom bileşiklerinin neden olduğu toksik veya immünolojik etkiler inflamasyona yol açabilir ve genellikle kornea opasitesi, büllöz keratopati, optik nöropati ve hatta fitizis gibi görmeyi tehdit eden sekeller bırakır (4). Zehrin lokal etkisi, sokmanın kendisinin sebep olduğu lezyonun varlığından daha fazladır. Zehrin toksisitesi, non-enzimatik polipeptit toksinler (mellitin, apamin, iminimine, mast hücresi degranüle edici peptit) ve enzimler (fosfolipaz A, fosfolipaz B, hyaluronidaz) olmak üzere iki grup biyolojik amine bağlıdır (10). Ciddi komplikasyonları önlemek için, tedavide temel olarak inflamatuvar yanıtın kontrolü amaçlanmaktadır.

Mellitin (arı zehirinin %40-60'ını oluşturur), lipitlerle reaksiyona girerek membranların parçalanmasına, hücre yapısının bozulmasına ve proteinlerin denaturasyonuna yol açar (4,9). Proteinlerin denaturasyonu lens saydamlığının kaybına ve geri dönüşü olmayan opaklaşmaya ve katarakta, zonülozise neden olarak lens subluksasyonuna sebep olabilir (4,6,8,9). Olgumuzda gelişen kataraktın bu mekanizmalarla oluştuğunu düşünüyoruz.

Apamin, arı zehrinde bulunan önemli bir diğer bileşendir ve potasyum iyon kanallarını bloke ederek, nörotransmisyonu değiştiren, sinir iletimini kesen bir nörotoksindir (1,9). Korneal arı sokması sonrası apaminin nörotoksik etkilerine bağlı olarak internal oftalmopleji (üçüncü kraniyal sinirin nörotoksine bağlı paralizisi) ve sektöriyel iridoplejiye neden olduğu bildirilmiştir (1). Olgumuzda da ışık reflekslerine cevap yoktu ve midriyazis mevcuttu. Saat 5 ve 7 hizasında postoperatif sektöriyel iridopleji mevcuttu (Resim 1). Fosfolipaz A, kırmızı kan hücrelerinin zarına etki eder, hemolize neden olur ve diğer hücre zarlarının bozulmasına ve potasyum ve biyojenik aminlerin salınmasına neden olur (histamin ve dopamin gibi). Konjonktival enjeksiyon, konjonktival kemozis ve kornea ödeminin, zehirdeki enzimlere karşı Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonuna (IgE aracılı) bağlı olabileceği öne sürülmüştür (5,6). Arı zehrinde bulunan histamin, kılcal geçirgenlikte artışa neden olur ve sokma bölgesinde konjonktival hipereminin yanı sıra ön kamaradaki hücrelerin varlığının nedeni olabilir (7). Olgumuza arı sokmasından sonra ilk başvurduğu klinikte anti-inflamatuar tedavi başlandığı için, kliniğimize başvurusunda korneal ödem tespit etmedik. Hafif konjonktival hiperemisi mevcuttu. Ön kamarada hücre ve hifema bulunmamaktaydı.

Ciddi komplikasyonları önlemek için ilk temel tedavi basamağı enflamatuar yanıtı kontrol altına almaktır. Belirlenmiş yönetim algoritması olmamasına rağmen immünolojik ve toksik hasarı azaltmak için sikloplejiler, lokal veya sistemik antihistaminik ve kortikosteroidlerin kullanılması önerilmektedir (3,5). Eğer göz içi basınç artışı olursa antiglokomatözlerin kullanılması gerekebilir(6). Olgumuzda gelişen GİB yüksekliğini düşürmek için dış merkezde lazer iridotomi yapılmış olup takiben topikal ve sistemik antiglokomatöz tedavi verilmiştir. Olgumuza daha sonrasında tedavide inflamasyonu baskılamak için sikloplejin, topikal ve sistemik steroid tedavisi başlanmıştır.

Korneadaki arı iğnesinin çıkartılması güç olup cerrahi müdahale ile çıkarılmaları gerekebilir. Eğer arı iğnesinin arkasında zehir kesesi mevcutken dikkatsiz bir şekilde iğne çıkartılmaya çalışılırsa, zehir kesesindeki kas lifleri kasılarak kalan zehir boşalmasına, immünolojik olayların devam etmesine ve görmeyi tehdit eden komplikasyonların gelişmesine neden olabilir (3). Arı iğnesini çıkarmanın gerekliliği ile ilgili tartışma olsa da, korneal ödem ve infiltrasyonla ilişkili durumlarda iğnenin hemen çıkarılması gerektiği genel olarak kabul edilen görüştür. Her ne kadar bazı vakalar bu tedavi yöntemleriyle ciddi sekeller bırakmadan düzelse de, tedaviye dirençli ve ciddi görme bozukluğu ile sonuçlanan

vakalar da bildirilmiştir (2,4). Hasta bize başvurduğunda korneasında arı iğnesi bulunmamaktaydı.

İntrakamaral boşluktaki zehri uzaklaştırmak için ön kamaranın irrigasyonu yapılabilir, çünkü travmanın ön kamarada inflamatuvar aktiviteye sebep olması ve endotelde daha fazla hasara yol açması kalıcı korneal endotel dekompanasyonu ile sonuçlanabilir. Görmeyi tehdit eden ciddi sekeller, erken aşamada inflamatuvar yanıtı bloke ederek ve zehri ortadan kaldırarak önlenebilir (1,3,4).

Hastamız kliniğimize başvurduğunda ilk merkezde başlanan topikal steroid tedavisi ile ön kamara reaksiyonu kontrol altına alınmıştı. Arı sokmalarında, mukopürülan keratokonjonktivit de gelişebilir. İntraoküler yabancı cisimlerde en sık koagülaz negatif stafilokoklar izole edilmesine karşın, arı sokmalarında psödomonas enfeksiyonları da izole edildiği için geniş spektrumlu antibiyotik göz damlalarının kullanılması tavsiye edilmektedir (6). Olgumuzda gelişebilecek konjonktiviti önlemek amacıyla ameliyat öncesi ve sonrası topikal moksifloksasin damla tedavisini uyguladık.

Sonuç olarak korneal arı sokması sonrası gelişen katarakt nadiren karşılaşılan bir durumdur. Reaksiyonlar arı iğnesinden ziyade enjekte edilen zehre bağlı olarak gelişir. Toksikolojik etkiler primer olarak mellitin ve apamin tarafı dan başlatılmaktadır.

Mellitin katarakt gelişimine, apamin oftalmopleji ve iridoplejiye sebep olmaktadır.

Histamin ve dopamin gibi biyojenik aminlerin salınması ,Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonuna (IgE aracılı) , konjonktival hiperemiye ve kornea ödeminin nedeni olmaktadır. Tedavide temel olarak inflamatuvar yanıtın kontrolü amaçlanmaktadır.

Sikloplejiler, lokal veya sistemik antihistaminik ve kortikosteroidlerin kullanılması önerilmektedir. Eğer göz içi basınç artışı olursa antiglokomatözlerin kullanılması gerekebilir. Primer olarak medikal tedavi ile göz içi basıncının düşürülmesi uygundur. Bu olguda dış merkezde yapılan iridotominin akut tedavide yeri olmadığını düşünmekteyiz.

Sekonder enfeksiyon gelişimini önlemek için topikal antibiyotikler tedaviye eklenmelidir. Katarakt ameliyatı yapılarak hastanın görme keskinliği düzeltilmelidir.

Etik onam: Olgu sunumu için hastadan aydınlatılmış yazılı onam alındı.

Yazar Katkıları:

Konsept: A.Ş., Ç.M

Literatür Tarama: Ç.M.

Tasarım: Ç.M., E.H.

Veri toplama: A.Ş., Ç.M., E.H.

Analiz ve yorum: Ç.M., E.H.

Makale yazımı: A.Ş., Ç.M.

Eleştirel incelenmesi: Ç.M., E.H.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Pei-Hsuan L, Nan-Kai W, Yih-Shiou H, David Hui-Kang M, Lung-Kun Y. Bee sting of the cornea and conjunctiva: management and outcomes. *Cornea*. 2011, Apr;30(4):392-4. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181f234a6.
2. Razmjoo H, Abtahi MA, Roomizadeh P, Mohammadi Z, Abtahi SH. Management of corneal bee sting. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1697-700. doi: 10.2147/OPHTH.S 26919. Epub 2011 Dec 2.
3. Gilboa M, Gdal-On M, Zonis S. Bee and wasp stings of the eye. Retained intralenticular wasp sting: A case report. *Br J Ophthalmol* 1977;61:662-4.
4. Payne AO , Chong E. Bee sting to the cornea: toxic effects and management *Med J Aust* . 2018 Aug 20;209(4):155. doi: 10.5694/mja17.01202.
5. Córdoba D. *Toxicología*. 5a ed. Bogotá, DC: Ed. Manual Moderno; 2006. p. 673-5.
6. Smith DG, Roberge RJ. Corneal bee sting with retained stinger. *J Emerg Med*. 2001; 20:125-8.
7. Pal N, Azad RV, Sharma YR, Singh DV, Davda MD. Bee sting induced ciliochoroidal detachment. *Eye (Lond)*. 2005 Sep;19(9):1025-6. DOI: 10.1038/sj.eye.6701720.
8. Gürlü VP, Erda N. Corneal bee sting-induced endothelial changes. *Cornea* 2006;25:981-3.
9. Chen CJ, Richardson CD. Bee sting-induced ocular changes. *Ann Ophthalmol* 1986;18:285-6.
10. Pucca MB, Cerni FA, Oliveira IS, Jenkins TP, Argemí L, Sørensen CV et al. Bee Updated: Current Knowledge on Bee Venom and Bee Envenoming Therapy. *Front Immunol*. 2019 Sep 6;10:2090. doi: 10.3389/fimmu.2019.02090. eCollection 2019.